Université de Strasbourg — Faculté de Pharmacie

Année 1935-1936 № 152

Contribution à l'étude du pouvoir rotatoire spécifique de la cocaïne et des dérivés de son noyau en fonction du pH

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le .....Juillet 1936

à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

pour obtenir le grade de Docteur de l'Université

(Mention Pharmacie)

par

Alfred LEVY

Pharmacien

Examinateurs de la Thèse:

MM. CH. LAPP, Professeur, Président
A. SARTORY, Professeur
P. CORDIER, Chargé de cours } Juges

STRASBOURG
Imprimerie Ch. & J. Goeller, 6c, Place d'Austerlitz
1936

Université de Strasbourg — Faculté de Pharmacie

Année 1935-1936 № 152

Contribution à l'étude du pouvoir rotatoire spécifique de la cocaïne et des dérivés de son noyau en fonction du pH

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le .....Juillet 1936
à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg
pour obtenir le grade de Docteur de l'Université
(Mention Pharmacie)

par
Alfred LEVY
Pharmacien

Examinateurs de la Thèse:

MM. CH. LAPP, Professeur, Président
A. SARTORY, Professeur
P. CORDIER, Chargé de cours } Juges

STRASBOURG
Imprimerie Ch. & J. Goeller, 6c, Place d'Austerlitz
1936

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE PHARMACIE

Administration

MM. A. SARTORY, *Doyen*, C. ✻, I. ✿, C. ❁
Y. VOLMAR, *Assesseur*, I. ✿
CUVIER, *Secrétaire*, A. ✿

Doyen honoraire

M. JADIN, O. ✻, I. ✿, ❁

Professeurs

MM.	A. SARTORY, C. ✻, I. ✿, C. ❁	Bactériologie.
	LAVIALLE, I. ✿, ❁	Botanique.
	VOLMAR, I. ✿	Chimie organique.
	N.	Matière médicale.
	GUILLAUME, ✻, ⁂, I. ✿, ❁	Pharmacie galénique.
	LAPP ✿ I.	Chimie analytique.
	N. (CORDIER, chargé de cours)	Pharmacie chimique.

Professeur honoraire

M. JADIN, O. ✻, I. ✿, ❁

Chargé des fonctions d'agrégé

M. R. SARTORY ❁

Cours complémentaires

MM.	A. SARTORY	Hygiène.
	LAVIALLE	Hydrologie.
	VOLMAR	Chimie minérale.
	N.	Toxicologie.
	GUILLAUME	Zoologie.
	LAPP	Physique.
	EISENMANN	Législation et Déontologie.
	CORDIER	Chimie biologique.
	R. SARTORY	Cryptogamie.

Chefs de travaux pratiques

MM.	R. SARTORY	Bactériologie et Parasitologie.
	COLLARD, I. ✿, ⁂	Chimie pharmaceutique.
	BOHN, A. ✿	Histoire naturelle.
	DUQUENOIS	Chimie et Physique.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A Mon Président de Thèse

Monsieur le Professeur Ch. LAPP

Professeur de Chimie Analytique et Toxicologie

Directeur du Laboratoire de Physico-Chimie à la Faculté de Pharmacie de l'Université de Strasbourg,

Témoignage de respectueuse reconnaissance.

A mon Jury de Thèse

Monsieur le Professeur A. SARTORY

Doyen de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg,

Commandeur de la Légion d'Honneur,

Monsieur P. CORDIER

Chargé de Cours,

Hommage de profonde gratitude.

À la mémoire de notre regretté Doyen

Monsieur le Professeur E. LOBSTEIN

A MA MERE

A MON PERE

En gage de ma plus vive reconnaissance et de ma filiale affection.

A MES PARENTS ET AMIS

INTRODUCTION

Ce travail a été exécuté dans le Laboratoire de Physico-Chimie de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg, sous la direction de notre Maître M. le Professeur Ch. LAPP, *qui nous a proposé ce sujet de thèse.*

Parmi les acquisitions récentes de la Physico-Chimie, la notion de concentration en ions H est certainement une de celles dont l'importance est la plus grande.

LAVOISIER *a le premier défini scientifiquement la notion d'acide. Ayant mis en lumière l'importance du rôle de l'oxygène dans la nature, il admit que les sels résultaient de la combinaison d'un oxyde acide avec un oxyde basique, une terre.*

En 1887, ARRHENIUS *émit l'hypothèse déjà soutenue par* FARADAY, *qu'en solutions aqueuses les acides, les bases et les sels n'existaient pas seulement sous forme de molécules dissoutes, mais aussi sous forme de parcelles de molécules chargées électriquement, appelées des ions. C'est ainsi que dans la solution d'acide chlorhydrique HCl on trouve à côté des molécules HCl non dissociées, des ions H^+ positifs ou cations, et des ions Cl^- négatifs ou anions. Il en est de même pour les bases comme*

la soude NaOH, qui se dissocie en anions OH⁻ et cations Na⁺. Si l'on dilue suffisamment les solutions, la dissociation croît avec la dilution, et l'ionisation finit par être complète; la quantité d'ions H⁺ dans l'unité de volume de la solution s'appelle la concentration en ions H⁺.

Depuis cette époque la considération du pH s'est montrée de plus en plus féconde dans les différents domaines de la biologie. Elle a été étendue aussi à la physico-chimie et a permis l'étude précise d'un grand nombre de phénomènes.

C'est ainsi que plusieurs corps ont été considérés au point de vue de l'influence du pH sur leurs propriétés optiques: Mlle Liquier (1) *a étudié dans cet ordre d'idées, la nicotine, la quinine et ses sels, l'asparagine; M.* E. Darmois (2), *les complexes molybdomaliques; MM.* F. Vlès *et* E. Vellinger (3), *l'acide tartrique; M.* Ch. Lapp (4), *les alcaloïdes du quinquina; M.* E. Vellinger (5), *la pilocarpine, l'acide aspartique; M.* Ch. Lapp *et Mlle* G. Zalc (6), *la spartéine; M.* Yen ki Heng (7), *l'α-phényléthylamine et ses sels halogénés.*

Dans le présent travail, nous nous sommes proposé d'étudier également pour la cocaïne et les dérivés de son noyau, la variation de leur pouvoir rotatoire en fonction du pH.

Notre plan d'étude comporte dans une première partie un aperçu sommaire de la notion du pH et de celle du pouvoir rotatoire d'un corps. Dans une deuxième partie, nous examinerons les très intéressants travaux de R. Dietzel *et* O. Steeger (8) *sur les équilibres de décomposition, et de* J. Regnier *et* R. David (9) *sur la conservation de la cocaïne après stérilisation, avant d'aborder l'étude des courbes*

expérimentales $[\alpha] = f(pH)$ *de la cocaïne et des alcaloïdes de sa famille. Dans la conclusion, nous verrons quelles conséquences nous pouvons tirer de l'étude de ces courbes.*

Mais avant d'aborder l'exposé même de notre travail, qu'il nous soit permis d'adresser ici à notre Maître, M. le Professeur Lapp, *l'expression de notre très vive et respectueuse reconnaissance pour avoir bien voulu accepter la Présidence de notre Thèse. Nous ne cesserons de conserver avec gratitude le souvenir de la haute autorité de son enseignement, et des directives qu'il nous a données, de la compétence avec laquelle il a orienté et facilité nos recherches, autant que de la bienveillante sympathie dont il nous a entouré, et tenons à l'assurer de notre entier dévouement et de notre vive admiration.*

Au moment de quitter la Faculté nous nous faisons un devoir d'exprimer nos remerciements à tous nos Maîtres pour le précieux enseignement qu'ils nous ont donné, et en particulier à M. le Professeur A. Sartory *et à M.* P. Cordier, *Chargé de Cours, pour l'honneur qu'ils nous ont fait de participer à notre Jury de thèse.*

Notre gratitude va également à M. Duquénois, *Chef de Travaux de Chimie et de Physique, qui nous a accepté en qualité de Moniteur dans son service.*

Les graphiques et dessins ont été faits avec l'aimable collaboration de M. B. Ritzenthaler; *nous l'en remercions vivement.*

C'est avec regret que nous quittons tous ceux, qui, trop nombreux pour que nous puissions les nommer, nous ont facilité nos recherches par leurs conseils et leur aide. Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de notre plus vive gratitude.

Première Partie.

Chapitre premier.

LA CONCENTRATION EN IONS H.

1) *Notion du pH.*

C'est Sörensen (10), en 1909, qui a précisé cette notion de concentration en ions hydrogènes et qui a proposé la notation pH.

Il est universellement admis aujourd'hui que beaucoup de réactions chimiques minérales ne sont que des réactions entre ions libres, et que la notation chimique peut être écrite sous forme de réactions d'ions; il en est de même pour quelques réactions de la Chimie organique. Or, bien que les corps de la Chimie organique soient en général peu dissociables, certains, pourvus de fonctions chimiques déterminées, peuvent faire l'objet de dissociations, et par conséquent, de charge électrique de la molécule ionisée, d'équilibre de dissociation et de tous les phénomènes connexes: fixation de molécules du solvant (solvatation), fixation de sels dissous (adsorption), fixation sur les particules colloïdales etc... En particulier les acides et les bases organiques rentrent dans cette catégorie de corps.

Ostwald (11) a montré que l'équilibre existant dans une solution entre les ions et les molécules indissociées est celle de la loi des masses, c'est-à-dire que le produit des masses des corps constituants libres est proportionnel à la masse du corps constitué en équilibre avec eux. Pour l'eau on pourra donc écrire:

$$K = \frac{C_H \cdot C_{OH}}{C_{H^2O}}$$

constante

expression où l'on peut pratiquement admettre que C_{H^2O} est constant d'où:

$$K' = C_H \cdot C_{OH}$$

Sörensen a calculé K':

$$K' = 0{,}72 \cdot 10^{-14} = 10^{-14{,}14}$$

$$K' = (C_H)^2 \; ; \; C_H = 10^{-7{,}7}$$

qui correspond dans 1 mm^3 d'eau, à la présence de 60 milliards d'ions H^+. Si à cette eau pure on ajoute un acide, c'est-à-dire que selon le degré de dissociation de cet acide on ajoute une quantité plus ou moins grande d'ions H^+, C_H augmente, et ceci d'autant plus, que l'acide ajouté est plus fort, c'est-à-dire plus dissocié.

Si on ajoute un alcali on fait disparaître des ions H^+: c'est ainsi que l'équation de la neutralisation de l'acide chlorhydrique par la soude:

$$HCl + Na\,OH = Na\,Cl + H^2O$$

devient, si l'on écrit les ions existants dans les deux membres:

$$H^+ + Cl^- + Na^+ + OH^- = Na^+ + Cl^- + (H^2O)$$

indissociée,

ou en supprimant les termes communs dans les 2 membres:

$$H^+ + OH^- = (H^2O) ;$$

le radical de l'acide et celui de la base ont disparu; la réaction se réduit à une synthèse d'eau aux dépens d'ions H^+, représentant les propriétés de l'acide, et d'ions OH^- représentant les propriétés de la base, c'est-à-dire à une neutralisation plus une salification. Sörensen a fait intervenir une grandeur qui est l'exposant:

$$\log 10^{-7,7} = -7,7 ; \quad -\log 10^{7,7} = 7,7 ;$$

il l'a appelée d'abord l'exposant d'hydrogène et peu après le pH, qui est donc le logarithme négatif de la concentration en ions H^+.

2) *Mesure du pH.*

Pour mesurer le pH nous avons employé la méthode électrométrique, basée sur un phénomène étudié par Nernst (12) et formulée ainsi:

$$E = 0,000\ 198 \cdot T \cdot \log \frac{P}{P'}, \text{ où}$$

T = température absolue

P = constante dépendant de la nature du métal

P' = pression osmotique dans la solution des ions de même nature que l'électrode.

E = force électromotrice de contact de l'électrode plongée dans l'un de ses sels (mêmes ions).

Considérons le cas théorique: une lame d'hydrogène plongeant dans un sel d'hydrogène: la force

$$E_H = 0,000\ 198 \cdot T \cdot \log \frac{P_H}{C_H}$$

c'est-à-dire dépend exclusivement de la concentration en ions H^+ si l'on opère à température constante:

Comment réalisera-t-on pratiquement ce cas théorique?

On prend comme électrode à hydrogène un support capable de se saturer d'hydrogène: ce sera le noir de platine (Clark, 13) et on mesurera par comparaison la force électromotrice de contact: on réalisera un dispositif dans lequel on mesurera une différence de potentiel, dispositif qui ne sera autre qu'une pile, mais une pile de nature spéciale: elle ne devra pas travailler; deux électrodes plongeant dans deux solutions, ces solutions communiqueront par l'intermédiaire d'un film mince de solution (boisseau du robinet) de haute résistance ohmique.

Nous formerons la chaîne suivante:

fil de Pt — Eléctrode — sol. x	liq. neutre — Eléct. Pt — fil de Pt
Pt H	normale
E	e
Eléctrode à H	Eléctrode de comparaison

La différence de potentiel e entre le liquide neutre et l'électrode en platine est connue une fois pour toutes.

E — e = différence de potentiel d'où l'on pourra déduire E.

L'électrode à hydrogène comprend une lame de platine entourée d'une cloche en verre, et recouverte d'une couche de noir de platine.

Avant de s'en servir, on la platine par la méthode électrolytique, en la plongeant dans une solution de $Pt\ Cl^4$ à 1%. Puis après l'avoir lavée à l'eau distillée, on la sature d'hydrogène en électrolysant dans un bac renfermant de l'acide sulfurique.

L'électrode de comparaison donne e; elle ne doit avoir aucune réaction sur le liquide avec lequel elle est en contact, particulièrement pas de force électromotrice de contact entre les deux liquides, ce qui est le cas pour le chlorure de sodium, les ions

K^+ et Cl^- ayant la même mobilité; nous avons employé l'électrode au calomel: (voir fig. II).

Des tableaux donnent la force de contact entre le chlorure de potassium et le calomel: e.

Eléctrode à H — sol x (E) | sol. KCl — Eléctrode au calomel saturée (e)

$V = E - e$

$E = V + e$; pour avoir V on emploie la méthode potentiométrique ou méthode d'opposition de Poggendorf (fig. I).

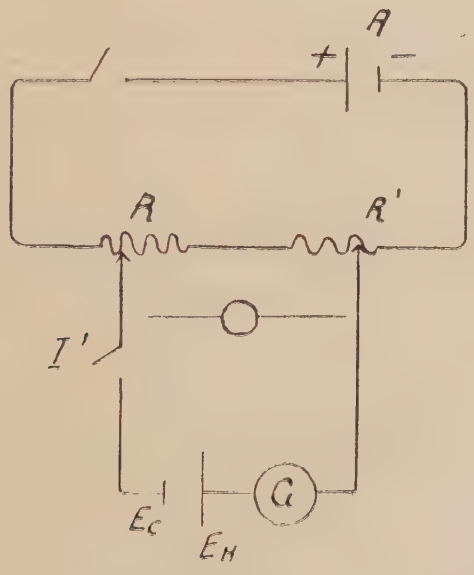


Fig. I

on déplace R et R' jusqu'à ce que l'aiguille du galvanoscope G reste immobile; à ce moment la différence de potentiel entre les deux curseurs et celle à mesurer se valent; on jette un pont entre les deux curseurs avec un voltmètre très sensible, un millivoltmètre: on a ainsi V.

Sörensen a montré que le pH de la solution est donné par la formule:

$$pH = \frac{E - A}{B}$$

A = constante donnée par les tables et dépend de la température.

B = valeur sensiblement proportionnelle à la force e de contact.

B = Ke.

Exemple: température 21°.

E = 576 millivolts

au tableau

A = 248,2,

B = 58 millivolts, 3.

Nous avons déterminé par l'électrode à hydrogène le pH des solutions tampons intervenant dans l'emploi de l'électrode d'antimoine dont nous allons maintenant exposer le fonctionnement.

Pour déterminer le pH de nos solutions, nous avons employé l'électrode à antimoine dont la technique fut établie par M. Vlès (14 et 15) mais employée avant par Uhl et Kastranek (16), puis Kolthoff et Hartong (17). Kolthoff pense en effet que l'électrode à hydrogène n'est pas indiquée à cause des effets de réduction des alcaloïdes au contact du noir de platine.

M. Gex (18) a passé en revue les techniques de l'électrode à antimoine en différentiel pour la mesure du pH. Nous ne ferons donc que résumer la méthode que nous avons suivie en nous aidant du schéma de la figure II.

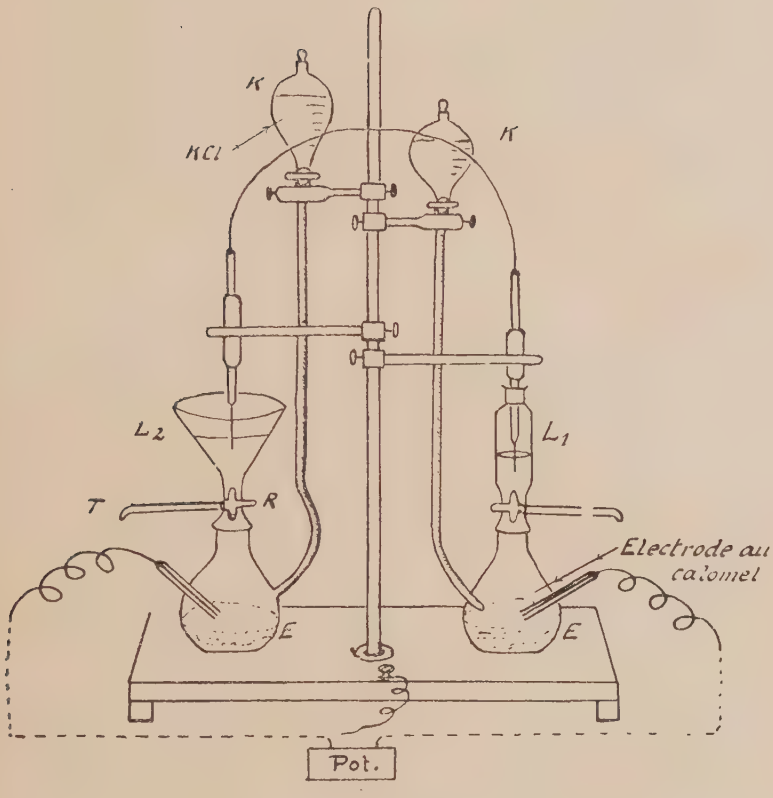


Fig. II

Dans le dispositif Vlès-Vellinger (19), chaque pile comprend un vase E (élément au calomel) qu'alimente en chlorure de potassium saturé, un réservoir K. Ce vase communique avec un vase en entonnoir par l'intermédiaire d'un robinet à trois voies, R. La vidange des vases E et L se fait par le bec T.

Pour faire une mesure, on crée d'abord la continuité de la chaîne liquide dans les voies du robinet R, R étant dans la position 1 (voir figure III) et les robinets des réservoirs K étant ouverts. Pour

purger le chlorure de potassium de la partie supérieure des vases E, on place les robinets R dans la position 2. On rince ensuite trois fois avec de l'eau distillée les vases L, les robinets R ayant la position 3, puis 4, pour évacuer par T l'eau de lavage.

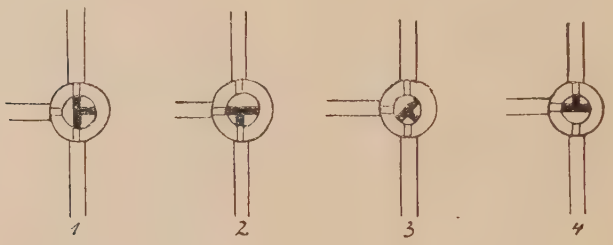


Fig. III

Le vase L_1 recevra la solution de référence, c'est-à-dire HCl N/10; le vase L_2, la solution dont on veut déterminer le pH; mais avant toute mesure il nous faut étalonner les électrodes, qui auparavant, doivent être décapées en les frottant sur toile émeri N° 00.

La formule nous donnant le pH dans le montage en différentiel imaginé par Vlès est:

$$pH = AE + C,$$

où C est le pH de la solution de référence, A un paramètre, et pH, le pH mesuré, correspondant à E milli-volts.

J. Guéron (20) a rassemblé quelques résultats sur la technique des mesures potentiométriques. L'électrode d'antimoine considérée comme électrode métal-oxyde fonctionne comme suit: soit de l'antimoine plongeant dans une solution aqueuse, sans

sels d'antimoine, en présence d'un excès d'oxyde antimonieux; si le potentiel ϵ d'une telle électrode est déterminé par la concentration des ions Sb^{+++}, l'équation de NERNST s'écrira:

$$\varepsilon = \varepsilon_0 + \frac{RT}{3F} \cdot \log (Sb^{+++}).$$

Les ions Sb^{+++} de notre solution proviennent de l'équilibre de dissolution de l'oxyde:

$$Sb^2O^3 + 3H^2O \rightleftharpoons 2\,(HO)^3Sb \; ; \rightleftharpoons Sb^{+++} + 3OH^-$$

$$[Sb^{+++}]\,[OH^-]^3 = K_1 \; ; \; [H^+]\,[HO^-] = Ke$$

$$\text{donc } [Sb^{+++}] = K_1\,[OH^-]^3 = \frac{K_1}{K^3e}\,[H^+] = K\,[H]^3$$

$$\text{et enfin } \varepsilon = \varepsilon'_0 + \frac{RT}{F} \log [H^+]$$

Une telle électrode fonctionne comme indicatrice de pH.

GUÉRON donne un aperçu de la variété des électrodes proposées et conclut: les valeurs de ϵ'_0 varient beaucoup et le coefficient angulaire est souvent inférieur à la valeur RT/F; de plus, l'addition d'oxyde antimonieux n'est pas indispensable. Ces divergences proviendraient de ce que les électrodes se polarisent au cours des mesures, et de l'influence du chlorure de potassium sur le potentiel des électrodes. La valeur théorique du coefficient angulaire serait à 24° C, 0,0589.

GUÉRON prétend enfin que le mécanisme des électrodes métalliques n'est pas élucidé.

La détermination de A et la vérification des électrodes a été faite par les trois solutions suivantes, dont les pH furent déterminés à l'électrode à hydrogène:

1) *Solution Michaelis:*

Soude N: 50 cc
Acide acétique N: 100 cc } pH: 4,62
Eau: q. s. p.: 500 cc

2) *Solution:*

Acide borique M/5: 20 cc
Borate de sodium M/20: 80 cc } pH: 8,63

3) *Solution:*

Carbonate de sodium (10 H^2O) M/20
Eau: q. s. p. 1000 cc } pH: 11,14

Pour construire graphiquement la droite de référence, on place en L_2 successivement les trois solutions tampons ci-dessus énumérées, L_1 étant remplie de la solution HCl N/10 de pH: 1,045.

L'électrode d'antimoine S_1 reste en place pendant toute une série de mesures. Quant à S_2, on la plonge trois minutes dans la solution dont on veut connaître le pH. Au bout de ces trois minutes on doit avoir l'équilibre au potentiomètre, dont la lecture nous donne la force électromotrice Ex.

Sur un graphique, on porte en ordonnées les pH déterminés à l'électrode à hydrogène; en abscisses, les millivolts ainsi mesurés, avec les solutions de référence. Ces quatre points déterminent une droite moyenne, avec une erreur au plus égale, à plus ou moins un millivolt. La somme des erreurs commises dans la mesure de la différence de potentiel pouvant aller jusqu'à quatre millivolts, il en résulte pour nos valeurs de pH une erreur absolue voisine de 0,05.

La constante

$$A = \frac{\triangle \text{ pH}}{\triangle \text{ E}} \quad , \quad \triangle \text{ pH}$$

étant la pente de la droite, permet de calculer pHx d'une solution quelconque, sachant que

$$\text{pHx} = \triangle \text{E} + \text{C}.$$

Chapitre II.

MESURE DU POUVOIR ROTATOIRE.

1) *Appareillage.*

Le polarimètre utilisé pour nos mesures est le grand appareil à pénombre de la maison Jobin et Yvon. Dans l'analyseur, le champ apparaît divisé en deux plages par une fine ligne de séparation; les vibrations pointées par les deux plages ont des orientations OA_1, OA_2 différentes; l'angle 2α qu'elles forment est l'angle de pénombre. L'obtention de la ligne fine a été rendue possible par une disposition due à Lippich (21): devant un analyseur à champ normal A_1 est placé un second prisme de Glazebrook A_2, (dans un tel prisme, l'axe optique est parallèle à l'arête par laquelle passe la face de jonction: la vibration du rayon extraordinaire transmis est alors parallèle à cette arête, et perpendiculaire au plan de symétrie du polariseur; les deux demi-prismes sont réunis par une couche de Baume du Canada). La face latérale BD (fig. IV) du prisme A_2 est inclinée de 1 ou 2 degrés sur le rayon moyen du faisceau, de façon qu'un point B de l'arête, qui sert de ligne de séparation, puisse être éclairé sans dia-

phragmation par tout le faisceau MB, NB que définit le diaphragme MN placé contre le polariseur; d'autre part, l'angle DBD' est un peu obtus (93 à 94°), de façon que le faisceau subisse un petit déplacement latéral à la traversée du petit prisme A_2, et que le point B puisse également être éclairé, sans diaphragmation par la face BD ou par l'arête D, par tout le faisceau MIB, NJB. Le prisme A_2 est taillé de façon à être à champ normal: Lippich y dispose l'axe optique du spath perpendiculairement à la face latérale BD.

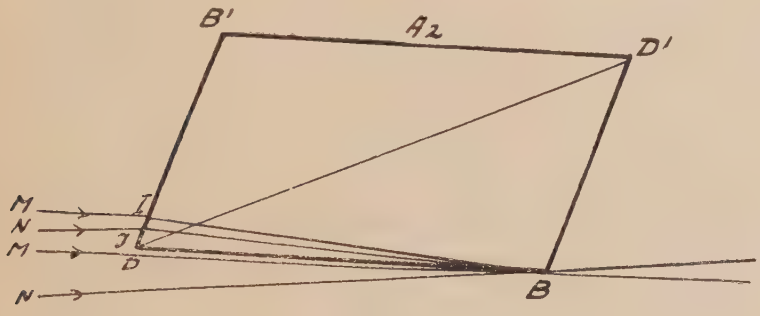


Fig. IV

Le polariseur P (fig. V) est un prisme à champ normal de Glazebrook. Les lectures aux verniers de l'analyseur permettent d'apprécier le centième de degré.

La source employée pour les mesures est l'arc au mercure, fonctionnant en régime sous 3 à 4 ampères, 80 volts. Des images monochromatiques sont obtenues à l'aide d'un séparateur à déviation constante, construit avec un prisme Pellin-Broca (22) (monochromateur Bruhat).

La longueur du tube polarimétrique a varié de 50 à 200 centimètres suivant la concentration des solutions.

2) *Montage de l'appareil.*

Le monochromateur, le polariseur, le porte-tube et l'analyseur sont portés par des supports différents, mobiles le long d'un banc d'optique: on peut donner au polarimètre une longueur variable.

La figure V montre les diverses parties de l'appareil.

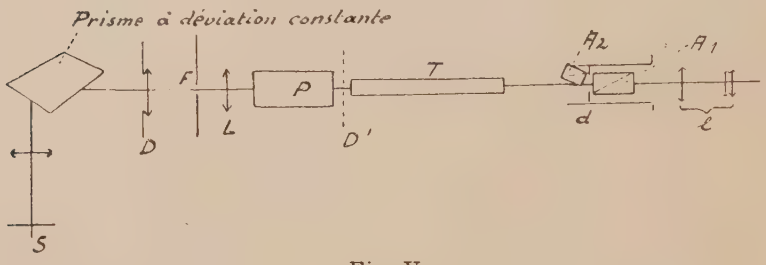


Fig. V

Une lentille achromatique L projette une image de la source monomochromatique F sur l'arête postérieure du prisme de Lippich A_2; à l'aide de la lunette l on vise le diaphragme d et c'est sur son image que l'œil met au point. Le diaphragme D limite le faisceau lumineux. La lentille L en donne une image D' située au delà du polariseur, où se trouve le tube polarimétrique T.

Les pouvoirs rotatoires spécifiques sont calculés par la formule qui exprime la loi de Biot (23):

$$[\alpha] = \frac{\alpha}{l \cdot c}$$

où α est la rotation observée, l, la longueur du tube en décimètres, c la concentration de la solution.

3) *Précision des mesures.*

L'angle de pénombre le plus favorable correspondant à l'éclat de la source employée était voisin de 3°. Chaque pointé fut recommencé plusieurs

fois, et chaque pouvoir rotatoire déterminé en faisant environ 8 pointés. Les pointés successifs, le zéro de l'appareil étant déterminé avant une série de mesures, ne s'écartait pas pour $\lambda = 5460$, de plus de un centième de degré de la valeur moyenne. La solution à étudier une fois introduite dans le tube polarimétrique, l'erreur moyenne commise sur une série de pointés étant d'environ deux centièmes de degré, l'erreur totale absolue était donc de trois centièmes de degré. Nos solutions ayant une concentration en général de un pour mille, les angles de rotation atteignant au maximum 3,20° pour une longueur du tube polarimétrique de deux mètres, l'erreur relative a été donc de un peu plus de un centième.

Deuxième Partie.

La cocaïne et les dérivés de sa base.

Chapitre Premier.

LE CHLORHYDRATE DE COCAINE.

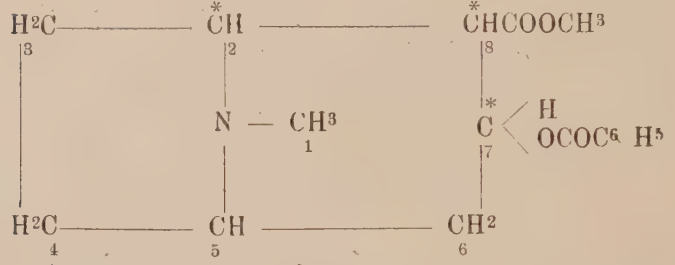
1) *Généralités.*

Sur les conseils de l'explorateur Tschudi (24), Pizzi avait essayé d'isoler les substances actives des feuilles de Coca, mais avec aussi peu de succès que H. A. Wedell en 1850, qui avait lui-même visité le Pérou.

D'autres tentatives avaient été faites par Fankenroder et Johnston en 1853, et par Gödike en 1859. Ce dernier avait trouvé une substance ayant toutes les apparences d'un alcaloïde et à laquelle il avait donné le nom d'érytroxyline.

La véritable découverte et détermination de l'alcaloïde des feuilles de Coca revient à Albert Niemann (25), qui a réussi en 1859-60 dans le Laboratoire de Wöhler, à Göttingen, à l'isoler des feuilles que Karl Schertzer avait rapportées d'un voyage d'exploration. Il donna à cet alcaloïde le nom de Cocaïne. L'analyse ultérieure de cet alcaloïde se trouve consignée dans la thèse de W. Lossen (1862).

C'est à Liebermann (26), Einhorn (27), et Willstætter (28), que nous sommes redevables de ce que nous savons de plus intéressant sur la constitution de la cocaïne; sa formule de constitution est la suivante:



c'est donc l'éther méthylique de l'écgonine benzoïlée (29).

La Cocaïne cristallise en prismes rhomboïdaux; son point de fusion est de 98°, elle possède trois carbones asymétriques (indiqués par des astériques dans la formule); elle ne présente qu'une constante de dissociation basique K_b, l'acidité étant bloquée par l'alcool méthylique.

Pour nos expériences, nous nous sommes servis du chlorhydrate de cocaïne, sel se présentant sous forme de petites paillettes brillantes, blanches, de P. F. 186°.

2) *Dosage.*

Le dosage de nos solutions de cocaïne a été fait à l'état de silicotungstate, selon la méthode de G. Bertrand (30).

Le silicotungstate de cocaïne, préparé et étudié par Taigner (31), répond à la constitution:

$Si\ O^2\ ,\ 12WO^3\ ,\ 2H^2O\ ,\ 4\ (C^{17}H^{21}NO^4)\ ,\ nH^2O$;

cette substance perd à 120° ses n H^2O, et à 190° les deux autres molécules.

Il est possible de déduire la quantité de chlorhydrate de cocaïne contenue dans une solution de la quantité de silicotungstate de cocaïne correspondante.

M. Guillaume Valette (32) a précisé les conditions de sensibilité de cette méthode en déterminant l'influence du milieu, de la température au moment de la précipitation, et de la concentration des solutions d'alcaloïde.

En tenant compte de ces influences, nous avons opéré comme l'indique Valette: à 25 cm^3 d'une solution aqueuse de chlorhydrate de cocaïne contenant environ 0 gr. 045 de sel, on ajoute 1,5 cm^3 de solution acide silicotungstique à 10%, à froid, en présence d'acide chlorhydrique (pour que la concentration en acide soit comprise entre HCl N et HCl N/5).

On laisse reposer 24 heures: on vérifie qu'un excès de réactif silicotungstique ne donne plus de précipité. On filtre, on lave avec de l'acide chlorhydrique de titre égal à celui de la solution où a eu lieu la précipitation, jusqu'à ce qu'une prise d'essai ne donne qu'un trouble insignifiant par addition d'une solution de chlorhydrate de Cocaïne à 1%. On sèche à l'étuve à 120° pendant une heure, et on pèse.

Si les solutions de chlorhydrate de cocaïne ont une concentration comprise entre 1/3000 et 1/300, l'on calculera le poids p de chlorhydrate de cocaïne d'après le poids S de silicotungstate de cocaïne, en appliquant la formule: $p = 0{,}325\ S + 0{,}001$.

3) *Etude du pouvoir rotatoire du chlorhydrate de cocaïne en fonction du pH.*

a) Le pouvoir rotatoire en général.

M. O. Antrick (33) en 1887 a l'un des premiers fait une étude sur le pouvoir rotatoire de la cocaïne et de son chlorhydrate.

Antrick s'était servi comme dissolvant, d'alcool étendu, de densité 0,93529 à 20°.

Sur les conseils de M. Bourquelot, M. Henri Hérissey (34) reprit les travaux d'Antrick, et trouva un pouvoir rotatoire un peu plus élevé, ceci semblant provenir de la pureté incertaine du produit dont se servît Antrick.

En solution à 2 gr pour 100 cm^3, Hérissey obtînt avec un alcool de la concentration de celui d'Antrick, le pouvoir rotatoire — 69,43°, et avec un alcool à 80°, le pouvoir rotatoire — 68,60°.

La concentration fait également baisser le pouvoir rotatoire; en solution aqueuse à 8 gr pour 100 cm^3, il est égal à — 69,15°. Hérissey fit en outre l'expérience suivante: une solution à 2 gr de chlorhydrate de cocaïne pour 100 cm^3 fut divisée en deux parts; l'une conservée comme témoin, l'autre versée dans un ballon de 50 cm^3 jusqu'au trait de jauge; le ballon fut ensuite plongé dans l'eau bouillante d'un bain-marie jusqu'au col pendant deux heures. On laissa refroidir, puis on rétablît le volume primitif et on examina la solution au polarimètre. La déviation observée fut la même pour les deux liquides: a_D + 2,52°.

Le pouvoir rotatoire n'avait donc été nullement influencé par ce traitement.

b) Mesures personnelles.

Avant d'effectuer nos mesures, il nous a paru intéressant de faire la courbe de neutralisation de la cocaïne, pour éviter, lorsqu'on fera ultérieurement varier le pH, de dépasser le, ou les paliers.

La fig. VI donne le tracé de cette courbe pour les solutions à 1% et à 1‰ de chlorhydrate.

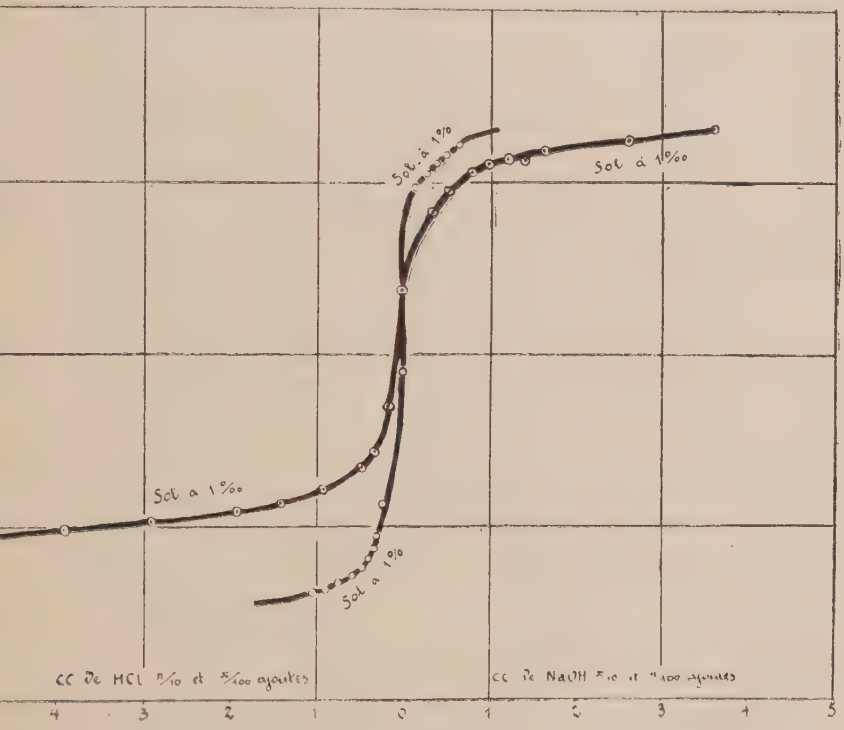


Fig. VI

Le pH initial trouvé pour la solution à 1% est de 4,75; celui de la solution à 1‰, 5,90. Nous voyons donc que la solution la moins concentrée présente un pH plus élevé; en ne considérant que l'hydrolyse du chlorhydrate de cocaïne, un pareil résultat

semble illogique; ce qui porte à conclure qu'un phénomène d'ionisation accompagne le phénomène d'hydrolyse.

Le pH d'une solution de chlorhydrate de cocaïne varie dans une large mesure suivant l'état du sel:

C'est ainsi que J. Regnier et R. David, dans leurs travaux ont trouvé pour une solution de chlorhydrate de cocaïne à 1%, effectuée dans une eau bi-distillée, un pH = à 6,1; avec un sel purifié par cristallisation dans l'alcool et lavage à l'éther, fondant à 186°, un pH = à 5,9; avec un sel commercial, un pH nettement plus acide: 4,8. A ce propos, Breteau (35) a fait quelques observations sur l'altération du chlorhydrate de cocaïne cristallisé: le chlorhydrate en solution aqueuse neutre ou alcaline, se décompose en chlorhydrate de benzoylécgonine et alcool méthylique, et en solution aqueuse ou acide, en chlorhydrate d'écgonine, acide benzoïque et alcool méthylique.

Les premières mesures du pouvoir rotatoire spécifique et du pH ont été faites sur une solution à 1% de base environ; nous avons fait varier son pH par addition d'acide (HCl) et de base (NaOH), et avons mesuré simultanément le pouvoir rotatoire et le pH.

Les mesures du pouvoir rotatoire doivent être conduites aussi rapidement que possible: on constate en effet, que la solution s'altère d'autant plus, que son pH est plus éloigné de 4,5. Après chaque affusion du réactif, acide ou base, la lecture optique est faite dans un délai de dix minutes, temps au cours duquel le pouvoir rotatoire conserve une valeur fixe (de l'ordre de une heure envi-

ron). Puis on fait le prélèvement pour la mesure du pH.

Il importe de faire observer que le «chemin inverse» ne peut être parcouru. Les modifications apportées à ces alcaloïdes fragiles par les solutions fortement acides, ou alcalines, sont irréversibles.

Les prélèvements des solutions, pour la détermination du pH, ont été faits dans des éprouvettes en quartz, matière d'une neutralité absolue, et inattaquable par nos solutions dans les conditions opératoires; dès lors, la solution peut demeurer quelques heures dans une telle éprouvette, sans éprouver une variation de pH sensible.

Les résultats des pouvoirs rotatoires spécifiques obtenus correspondent aux trois raies fondamentales du mercure:

$\lambda_1 = 0, \mu\ 5780$; $\lambda_2 = 0, \mu\ 5461$; $\lambda_3 = 0, \mu\ 4358$.

Nous résumons dans le tableau I l'ensemble de nos résultats pour la cocaïne.

Tableau I.

pH	a	$[a]$	a	$[a]$	a	$[a]$
4,35	—4,21	—87,4	—4,78	—99,2	—8,10	—168
4,62	4,21	87,4	4,78	99,2	8,10	168
5,80	4,19	87,0	4,76	98,6	8,09	167,8
6,20	4,17	86,4	4,75	98,5	8,07	167,2
6,65	4,15	86,0	4,70	97,5	8,05	167,0
6,90	4,13	85,6	4,66	96,6	8,0	166,0
7,0	4,06	84,3	4,64	96,1	7,95	165,0
7,05	4,04	83,7	4,62	95,9	7,95	165,0
	575 m μ		546 m μ		435 m μ	

La figure VII représente la variation du pouvoir rotatoire spécifique en fonction du pH. Nous n'avons pu pousser nos mesures du pouvoir rotatoire au delà du pH 7,15, l'affusion de réactif alcalin faisant précipiter la solution.

Comme la dissociation et surtout l'équilibre d'hydrolyse de la base peu soluble qu'est la cocaïne dépend de la concentration, il peut être intéressant de voir comment se comporteront les courbes, si l'on opère sur une solution de cocaïne moins concentrée.

Nous avons donc repris nos mesures sur une solution à 1‰ de base; le tableau II et la figure VIII indiquent les résultats de ces mesures.

Tableau II.

pH	a	$[a]$	a	$[a]$	a	$[a]$
1,45	—1,81	—93,7	—2,04	—105	—3,20	—165,75
2,50	—	—	—	—	—	—
2,90	—	—	—	—	—	—
3,25	—	—	—	—	—	—
3,70	—	—	—	—	—	—
4,75	—	—	—	—	—	—
5,80	1,79	92,7	2,03	104,5	3,20	—
6,35	1,70	88,0	1,92	99,50	3,10	160,50
6,65	1,70	88,0	1,92	99,50	3,10	160,50
7,70	1,62	83,85	1,81	93,70	2,92	151,15
8,0	1,53	79,25	1,70	88,0	2,68	138,80
8,70	1,25	64,70	1,39	72,0	2,15	111,30
10,25	1,03	53,30	1,14	59,05	1,70	88,0
10,65	1,0	51,75	1,10	57,0	1,65	85,50
11,50	0,95	49,20	1,05	54,30	1,63	84,40
	578 m μ		546 m μ		436 m μ	

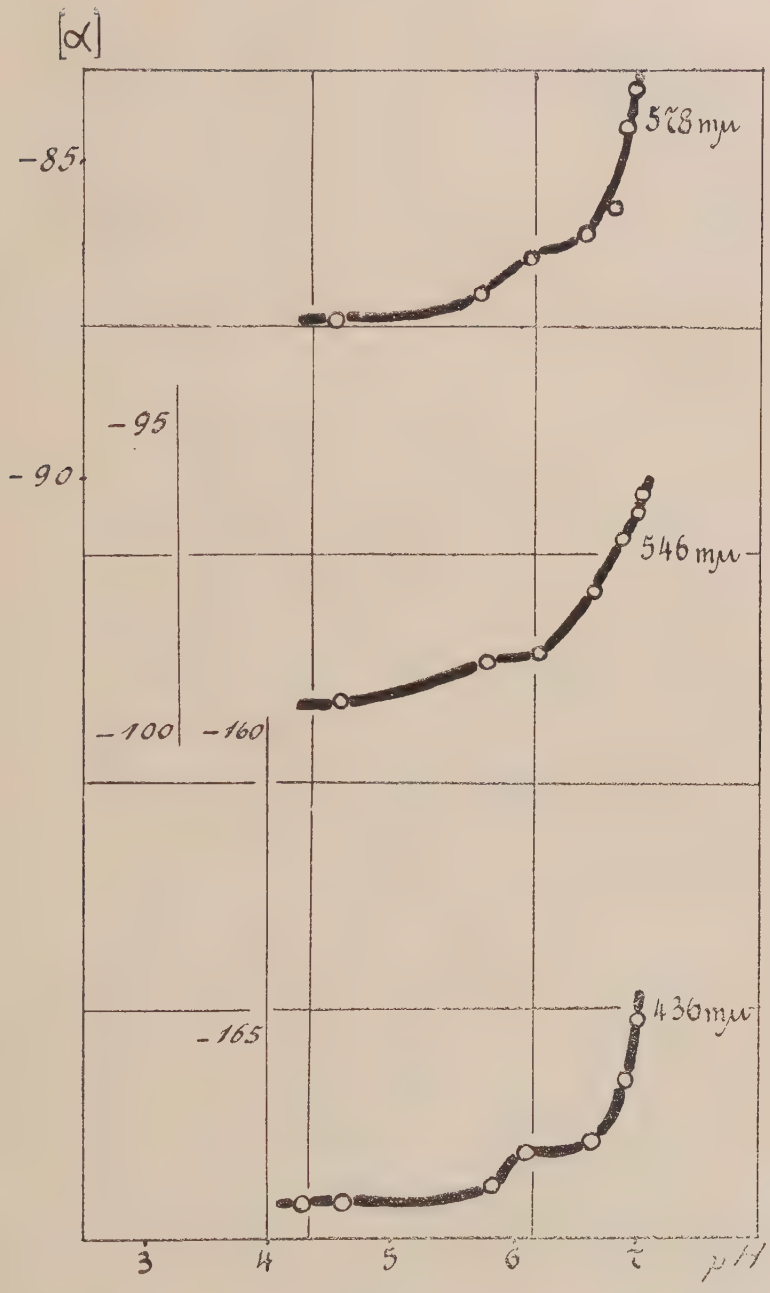


Fig. VII

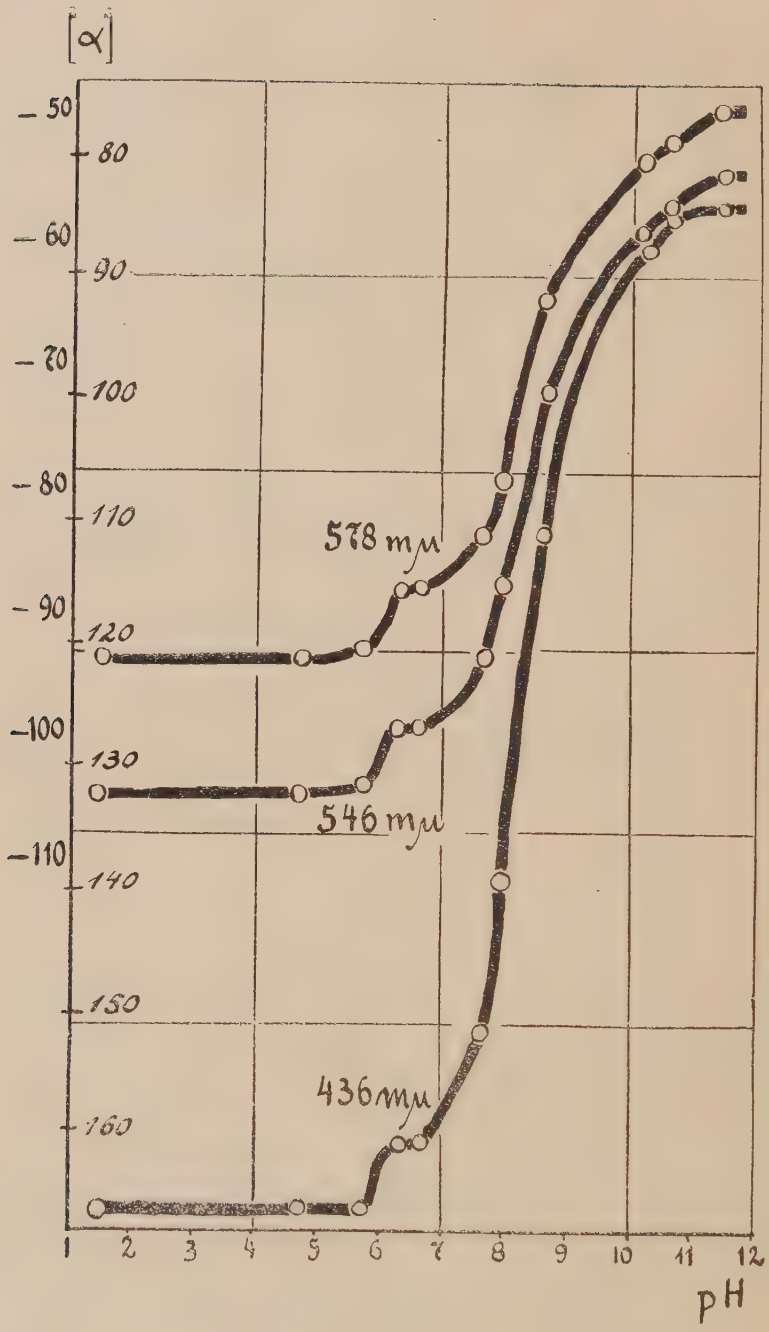

[α]
– 50
– 60
– 70
– 80
– 90
–100
–110
80
90
100
110
120
130
140
150
160
578 mμ
546 mμ
436 mμ
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
pH

Fig. VIII

On reconnaît la forme en S, caractéristique des courbes de saturation. Les pK observés optiquement sont 6,10 et 8,2.

Un palier s'étend sensiblement de 6,35 à 6,60.

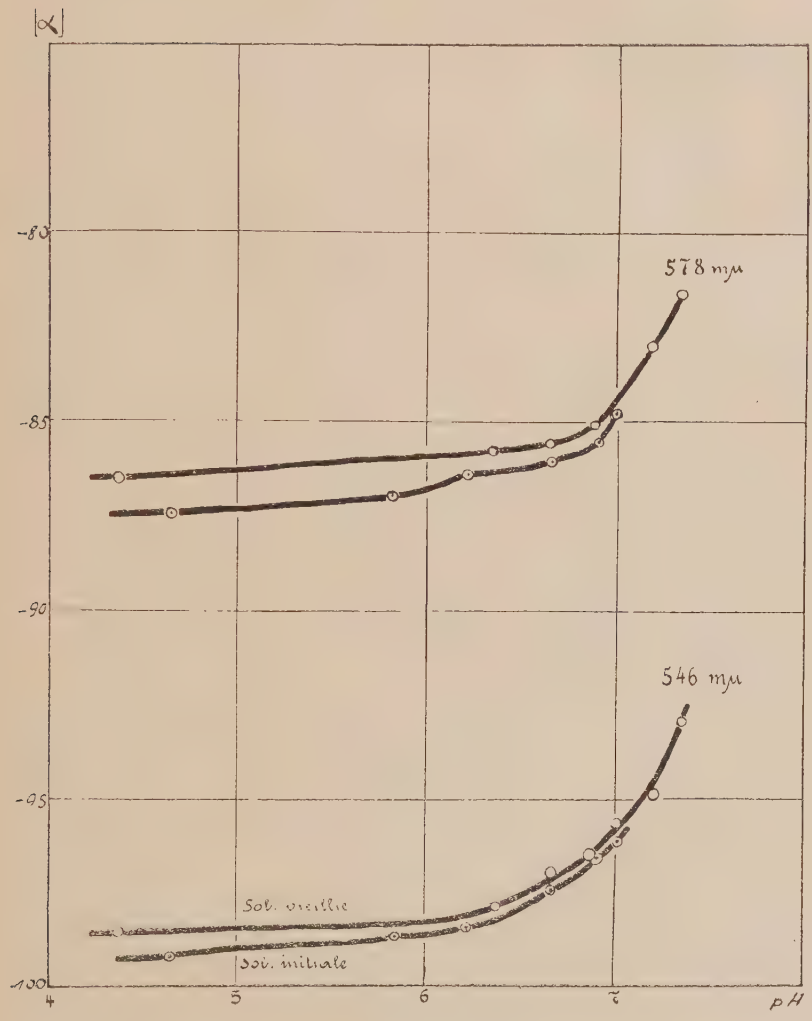


Fig. IX

Les sels de cocaïne présentent divers pouvoirs rotatoires en solution aqueuse, et ceci ne peut être dû qu'à l'inégalité de leur degré d'hydrolyse.

Le graphique de la figure IX montre d'ailleurs bien ce phénomène: nous avons préparé une solution de chlorhydrate de cocaïne à 1%, et avons aussitôt fait les mesures de pH et de déviation polarimétrique; nous avons obtenu le tracé indiqué sous «solution initiale» sur le graphique; 24 heures après, en recommençant les mêmes mesures sur la même solution, nous obtînmes le tracé indiqué sous «solution vieillie» et présentant un décalage sensible par rapport au tracé de la solution initiale.

4) *Dispersion rotatoire de la Cocaïne.*

On sait qu'un pouvoir rotatoire spécifique n'a de valeur fixe que pour une longueur d'onde déterminée. Par dispersion rotatoire, on entend l'étude de la relation qui unit le pouvoir rotatoire spécifique à la longueur d'onde. Ce fut Biot (36), qui en 1818, énonça la loi de la dispersion rotatoire: «La rotation produite par une épaisseur donnée d'une substance déterminée — ou le pouvoir rotatoire spécifique de cette substance — est inversement proportionnelle au carré de la longueur d'onde de la radiation monochromatique employée.»

$$[\alpha] = -\frac{A}{\lambda^2}$$

Biot reconnut bientôt que sa formule ne pouvait pas s'appliquer exactement à tous les corps. A la suite de ses recherches, il classait les substances en deux catégories, celles qui obéissent approximativement à la loi des inverses carrés (substances à

dispersion normale) et celles qui n'ont aucune tendance à lui obéir (substances à dispersion anormale).

L'augmentation de la précision des mesures réalisée depuis Biot, a montré que dans aucun cas la dispersion n'est rigoureusement proportionnelle à l'inverse du carré de la longueur d'onde.

La théorie électronique de Drude (37) a permis d'établir une formule générale, qui, dans les cas simples se réduit à la forme:

$$[\alpha] = \frac{A}{\lambda^2 - \lambda^2_0}$$

Si maintenant nous considérons un mélange, en proportions inégales des deux inverses optiques, et si x et $1 - x$ sont les titres du mélange par rapport aux deux inverses optiques, son pouvoir rotatoire spécifique apparent pour la radiation considérée est:

$$[\alpha'] = x\,[\alpha] - (1 - x)\,[\alpha] = (2x - 1)\,[\alpha]\,,$$

et la dispersion rotatoire du mélange des deux inverses optiques est toujours égale à celle des deux variétés actives (règle énoncée par Darmois) (38).

Si nous traçons les courbes de dispersion rotatoire de deux constituants et du mélange, les trois courbes partagent toutes les ordonnées dans le même rapport.

Darmois (39) a donné à cette relation géométrique une forme plus simple: pour représenter les différents mélanges, on porte sur deux droites parallèles o_1y_1, o_2y_2 (fig. X), tracées à une distance quelconque l'une de l'autre, leurs pouvoirs rotatoires spécifiques apparents pour deux radiations différentes: à un mélange quelconque correspond une droite $C_1\,C_2$ passant par le point de rencontre O des deux droites $A_1\,A_2$, $B_1\,B_2$, qui correspondent aux

deux corps purs; l'ensemble de tous les mélanges possibles de ces deux corps est représenté par un faisceau de droites concourantes C_1 C_2, D_1 D_2. L'ap-

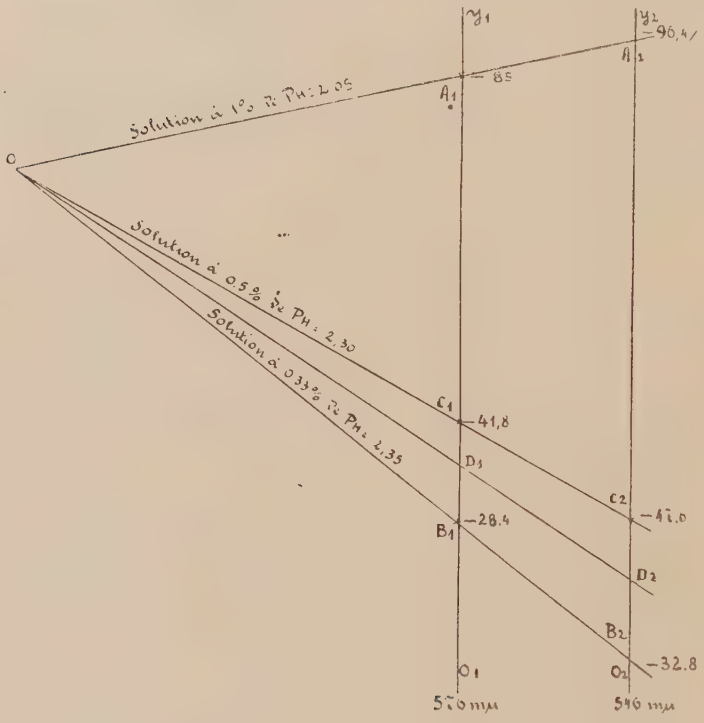


Fig. X

plication du diagramme de DARMOIS au chlorhydrate de cocaïne nous permet d'affirmer la présence dans la solution examinée, de deux corps actifs (fig. X), et de deux seulement, la base cocaïne ionisée et la base cocaïne non ionisée.

Chapitre II.

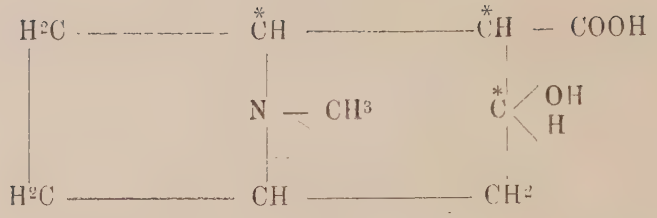
L'ECGONINE.

1) *Généralités.*

L'écgonine a été reconnue comme étant l'acide carbonique de la tropine; c'est ce qui explique l'analogie chimique existant entre la cocaïne et les bases solanacées.

La cocaïne chauffée à 100° dans un tube scellé avec l'acide chlorhydrique concentré, se dédouble en acide benzoïque et en une base nouvelle, pour laquelle M. Wœhler a proposé le nom d'écgonine, du mot grec εκγονος (fils, rejeton).

L'écgonine est une amine tertiaire, car elle forme avec une molécule d'halogène — alcyl des sels d'ammonium quaternaires. Elle est un acide carbonique, car elle se laisse éthériser par l'alcool, et est soluble dans les alcalis avec formation de sels. Elle est enfin un alcool, car elle forme un éther avec les acides anhydriques. Sa formule de constitution est la suivante:



Sa synthèse a été réalisée par Willstætter (40).

Elle cristallise avec une molécule d'eau; son point de fusion est de 198°.

L'écgonine possède trois carbones asymétriques (carbones indiqués par des astérisques dans la formule); elle présente deux constantes de dissociation, l'une acide: K_a de valeur: 7,6 10^{-12} à 18°, et l'autre basique: K_b = 6,0 10^{-12} à 18° (R. David et G. Regnier).

2) *Dosage.*

Pour doser les solutions d'écgonine nous avons essayé d'opérer comme pour la cocaïne, par la méthode de G. Bertrand.

Mais le silicotungstate d'écgonine est soluble dans les conditions opératoires habituelles de la méthode.

Nous eûmes recours alors à la micro-kjeldahlisation:

a) La destruction du noyau écgoninique se fait par l'acide sulfurique concentré bouillant, en présence d'un ou de plusieurs catalyseurs: acide perchlorique (méthode de Lematte, Boinot et Kahane) (41), oxalate neutre de potassium (méthode Denigès), mercure et permanganate de potassium (méthode de Kjeldahl), sulfate de cuivre (méthode de Sörensen et Andersen).

L'emploi du mercure nécessitant la précipitation de celui-ci, après la fin de la réaction, nous avons préféré utiliser la méthode de PREGL (42), qui est beaucoup plus commode, mais modifiée par M. Albert GUILLAUME (43) au dosage des alcaloïdes: dans un matras de kjeldahl on introduit 0,10 gr d'écgonine hydratée, 5 gr de sulfate de potassium, 5 cm^3 d'acide sulfurique pur. On chauffe d'abord avec précaution, ensuite plus intensément, en agitant de temps en temps. Le liquide noir au début, devient brun, puis s'éclaircit. Après cinq heures de chauffage, celui-ci devient limpide et presque incolore. A ce moment tout l'azote est passé à l'état d'ammoniaque, qui s'est dissous aussitôt dans l'acide sulfurique pour donner du sulfate d'ammoniaque. La fin de la réaction est marquée par l'apparition de fumées blanches d'acide sulfurique. Pour éviter toute perte par projection, on a soin de mettre un petit entonnoir dans le col du ballon.

b) On procède alors au dosage de l'ammoniaque: quand le liquide contenu dans le matras est refroidi, on le verse dans un ballon jaugé de 100 cm^3 et on y ajoute les eaux de lavage. Dans l'appareil de PARNAS et WAGNER (44) modifié, on introduit 20 cm^3 de la solution à doser, 10 cm^3 de la lessive de soude à 36° B. L'ammoniaque libérée est entraînée par un courant de vapeur d'eau et recueillie dans 10 cm^3 d'acide chlorhydrique N/70, dont on dose l'excès par de la soude N/70 en présence de rouge de méthyle (acide paradiméthyl-azobenzène-orthocarbonique) comme indicateur.

Calcul. — La différence entre le nombre de cm^3 d'acide chlorhydrique N/70 et de soude N/70

multipliée par le coefficient 0,2, donne en milligrammes la quantité d'azote présente dans la substance analysée.

Pour quatre kjeldahlisations opérées dans les conditions ci-dessus indiquées, nous avons trouvé les valeurs:

1,376 milligrammes
1,37 »
1,38 »
1,37 »

Or le calcul théorique nous dit que 203 gr d'écgonine (poids moléculaire de l'écgonine: $C^{19}H^{15}NO^3 + H^2O$) renferme 14 gr d'azote; 0,2 gr (prise d'essai) renfermeront donc:

$$\frac{14 \cdot 0{,}02}{203} = 0{,}00137 \text{ gr. de N ;}$$

nous pouvons donc affirmer que le produit que nous avons employé est pur; nous avons d'ailleurs déterminé son point de fusion et avons trouvé 198°.

3) *Etude du pouvoir rotatoire en fonction du pH.*

Comme pour la cocaïne nous avons tracé la courbe de saturation de l'écgonine. Puis nous avons préparé une solution à 1‰ d'écgonine, dont nous avons mesuré simultanément le pouvoir rotatoire et le pH.

Le tableau III et la figure XI indiquent les résultats de ces mesures.

Tableau III.

pH	a	$[a]$	a	$[a]$	a	$[a]$
1,50	—1,05	—52,5	—1,20	—60	—2,12	—106
1,90	1,05	52,5	1,20	60	2,12	106
2,60	1,02	51	1,16	58	2,12	106
2,75	1,02	51	1,15	57,5	2,10	105
3,00	1,0	50	1,13	56,5	2,10	105
3,05	0,99	49,50	1,11	55,5	2,0	100
3,45	0,96	48	1,10	55	1,97	98,5
4,0	—	—	—	—	—	—
4,20	—	—	—	—	—	—
4,60	—	—	—	—	—	—
4,80	—	—	—	—	—	—
5,20	—	—	—	—	—	—
6,75	—	—	—	—	—	—
6,75	—	—	—	—	—	—
8,0	—	—	—	—	—	—
9,15	0,98	49,0	1,14	57	2,05	102,5
9,95	1,14	57	1,24	62	2,25	112,5
10,60	—	—	—	—	—	—
11,10	—	—	—	—	—	—
	578 m μ		546 m μ		436 m μ	

Les pK observés optiquement ont la valeur:

2,30 3,0 9,4.

Les paliers s'étendent entre les pH 2,60 — 3 et 3,50 — 8.

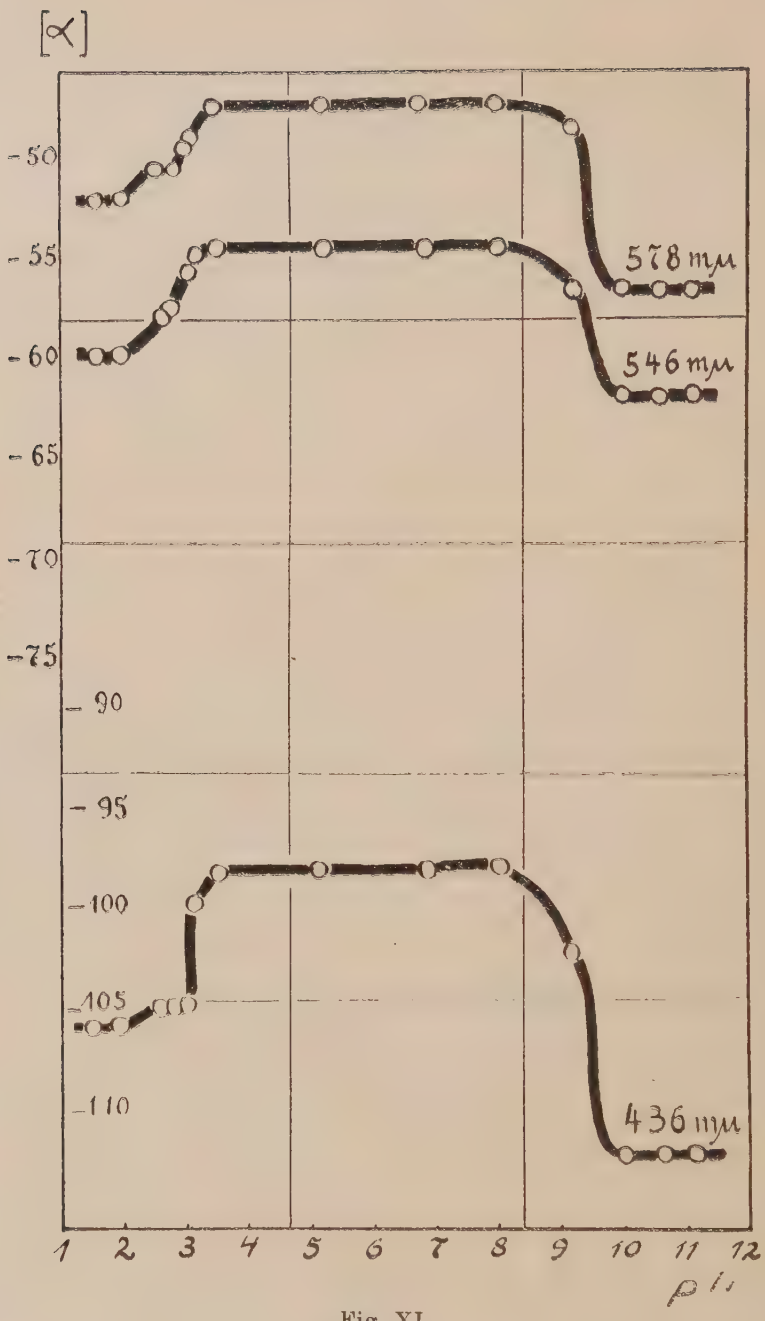

[α]
-50
-55
-60
-65
-70
-75
-90
-95
-100
-105
-110
578 mμ
546 mμ
436 mμ
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
p l.

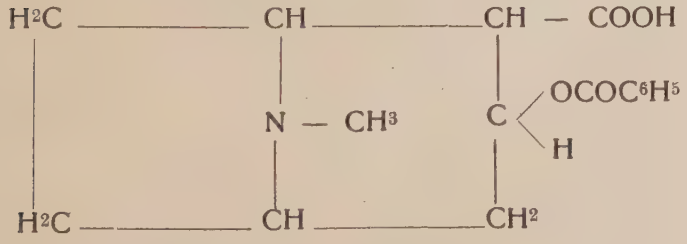
Fig. XI

Chapitre III.

LA BENZOYLECGONINE.

1) *Généralités.*

En juin 1885 M. W. Merck (45) reçut un corps à analyser, produit secondaire obtenu dans la préparation de la cocaïne. Ce corps, dit Merck, se dissout facilement dans l'eau, moins dans l'alcool, et est presque insoluble dans l'éther. Il cristallise dans une solution très concentrée et chaude d'eau, en cristaux plats (aiguilles) et incolores. Le corps fond en brunissant à 188,5 — 189°. En l'analysant, il obtint de l'écgonine et de l'acide benzoïque. La formule de ce corps est:



Le produit ayant servi à nos mesures est l'hydrate:

$C^{16}H^{19}NO^4$, $4H^2O$,

de P. F. 87°. La benzoylécgonine présente également deux constantes de dissociation: $K_s = 1,8 . 10^{-12}$ et $K_b = 1,9 . 10^{-12}$.

2) *Dosage.*

Le dosage de la benzoylécgonine a été fait comme pour l'écgonine, par la micro-kjeldahlisation.

Notre prise d'essai étant de 0,02 gr, quatre opérations distinctes nous donnèrent les résultats suivants:

0,78 milligrammes
0,78 »
0,775 »
0,774 »

et le calcul théorique montre que:

361 (Poids moléculaire) gr .. 14 gr d'azote,
0,02 gr 0,000774;

ayant en plus déterminé le point de fusion du corps, nous trouvâmes 86 à 87°, chiffres indiqués par les traités pour la benzoylécgonine hydratée. Nous pouvons donc considérer notre échantillon comme pur.

3) *Etude du pouvoir rotatoire en fonction du pH.*

La variation du pouvoir rotatoire spécifique en fonction du pH pour la benzoylécgonine est indiquée dans le tableau IV et la fig. XII.

Tableau IV.

pH	a	$[a]$	a	$[a]$	a	$[a]$
1,75	—1,20	—60	—1,38	—69	—2,41	—120,5
2,05	1,20	60	1,38	69	2,41	120,5
2,075	1,15	57,5	1,34	67	2,31	115,5
2,50	1,06	53,0	1,25	62,5	2,11	105,5
3,10	1,06	53	1,21	60,5	2,10	105,0
3,50	1,06	53,0	1,21	60,5	2,10	105,0
4,05	1,05	52,5	1,21	60,5	2,10	105,0
5,10	1,03	51,5	1,19	59,5	2,08	104,0
5,75	1,03	51,5	1,17	58,5	2,05	102,5
6,05	1,03	—	—	—	—	—
6,30	—	—	—	—	—	—
6,55	—	—	—	—	—	—
7,50	—	—	—	—	—	—
8,75	—	—	—	—	—	—
9,45	0,98	49,0	1,14	57,0	1,99	99,5
10,30	0,97	48,5	1,10	55,0	1,96	98,0
10,75	0,97	48,5	1,09	54,5	1,95	97,5
	578 m μ		546 m μ		436 m μ	

Les pK observés optiquement ont les valeurs:

2,10 5,2 9,30

Les paliers s'étendent des pH 3,20 à 3,8 sensiblement et de 5,70 à 8,80.

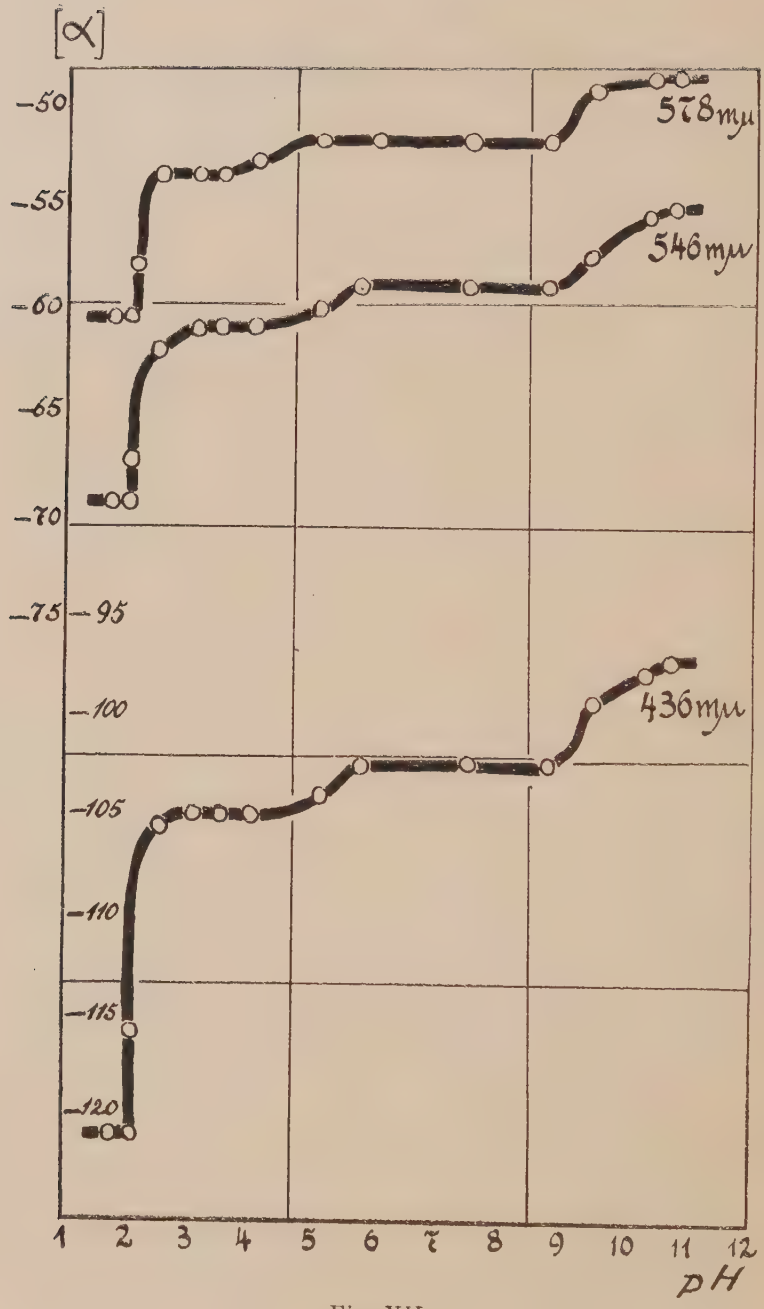

[α]
-50
-55
-60
-65
-70
-75
-95
-100
-105
-110
-115
-120
578mμ
546mμ
436mμ
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
pH

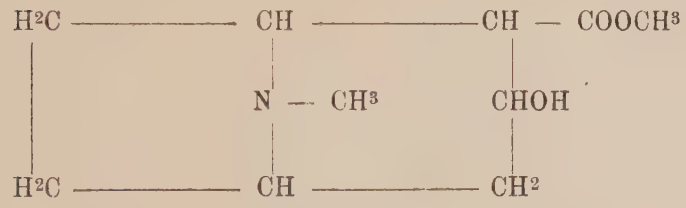
Fig. XII

Chapitre IV.

LA METHYLECGONINE.

1) *Généralités.*

Alfred Einhorn et Otho Klein (46) pour préparer cette base font passer un courant sec de gaz chlorhydrique dans une solution de chlorhydrate d'écgonine dans l'alcool méthylique; sous l'action du courant, la solution s'échauffe; on laisse refroidir; on chauffe au réfrigérant à reflux une heure et l'on évapore la solution; on obtient de beaux cristaux prismatiques incolores et fondant à 212°, et dont la formule de constitution est: .



2) *Dosage.*

Nous avons dosé la solution de méthylécgonine par la méthode décrite pour l'écgonine et la benzoylécgonine. Le calcul théorique nous dit que 253,5 gr (poids moléculaire du chlorhydrate de méthylécgonine $C^{10}H^{17}NO^3 . HCl + H^2O$) renferment 14 gr. d'azote; 0,02 gr (prise d'essai pour le dosage) renfermeront donc:

$$\frac{14 \cdot 0{,}02}{253{,}5} = 0{,}001104 \text{ gr. d'N.}$$

Or quatre mesures successives nous ont donné les résultats suivants:

0,0011 gr
0,00111 »
0,00113 »
0,00109 »

Le chlorhydrate de méthylécgonine dont nous nous servîmes est donc pur.

3) *Etude du pouvoir rotatoire en fonction du pH.*

Le tableau V et la figure XIII expriment les résultats de cette étude.

Tableau V.

pH	α	$[\alpha]$	α	$[\alpha]$	α	$[\alpha]$
2,0	—1,27	—63,7	—1,40	—70,4	—2,20	—110,6
2,40	1,27	63,7	1,40	70,4	2,20	110,6
2,85	—	—	1,40	—	2,19	109,8
3,20	—	—	1,38	69,4	2,18	109,4
3,60	1,25	62,7	1,36	68,4	2,15	108,2
4,05	1,24	62,3	1,35	67,9	2,14	107,6
4,90	1,24	62,3	1,35	57,9	2,14	107,6
5,50	1,22	61,5	1,34	67,9	2,12	106,2
6,90	1,18	59,4	1,30	65,4	2,02	101,4
7,55	1,16	58,25	1,27	63,7	1,95	98,0
8,35	1,08	54,20	1,19	59,7	1,75	88,0
8,65	1,0	50,3	1,06	53,2	1,56	78,45
9,20	0,73	36,7	0,92	46,30	1,23	61,8
10,50	0,70	35,2	0,80	40,20	1,15	57,7
	578 m μ		546 m μ		436 m μ	

Les pK observés optiquement ont les valeurs:
3,40 et 8,70.

Le palier s'étend des pH 4,1 à 4,9.

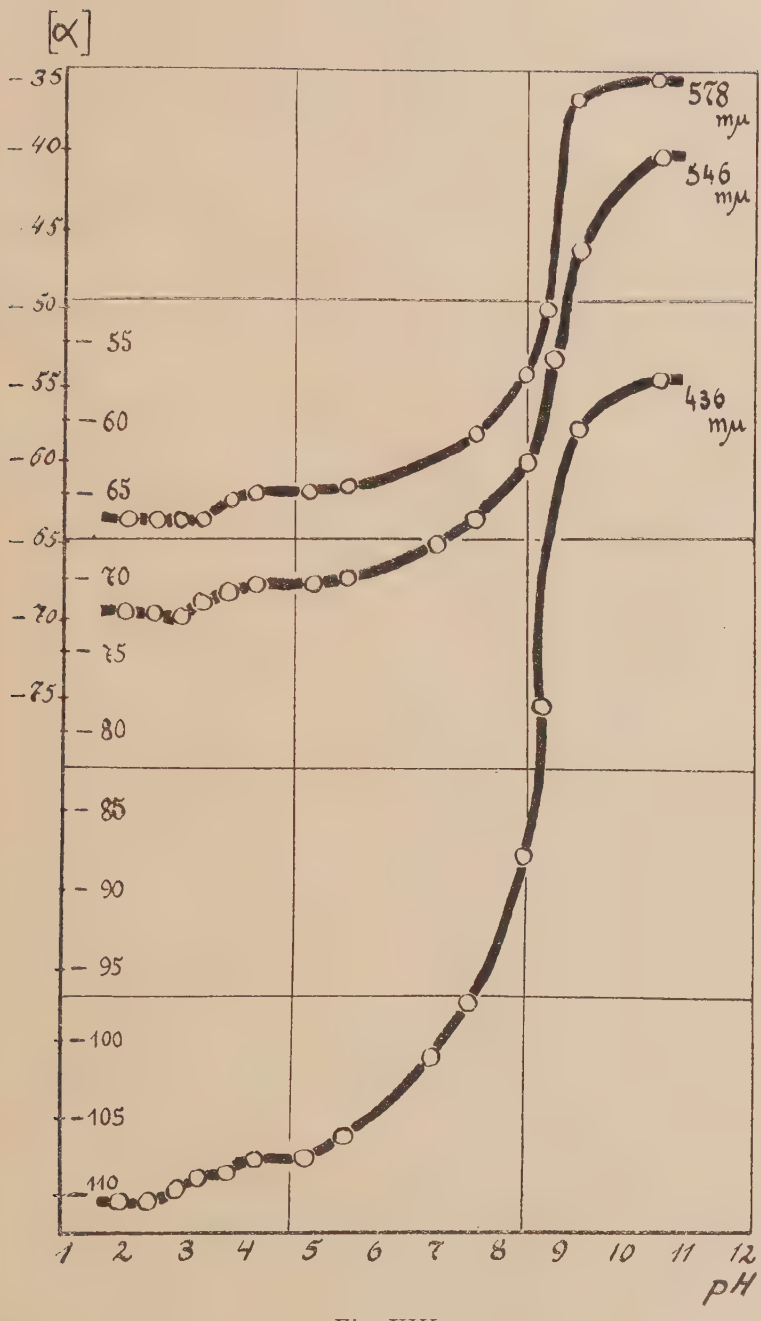

[α]
-35
-40
-45
-50
-55
-60
-65
-70
-75
-55
-60
-65
-70
-75
-80
-85
-90
-95
-100
-105
-110
578 mμ
546 mμ
436 mμ
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
pH

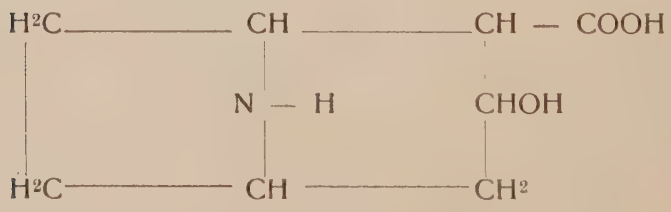
Fig. XIII

Chapitre V.

LA NOR-ECGONINE.

1) *Généralités.*

L'écgonine soumise à l'action du permanganate de potassium, perd le groupement CH^3 fixé à l'azote, et fournit une base secondaire à fonction alcool secondaire et acide, appelée nor-écgonine ou acide cocayl-oxyacétique de formule:

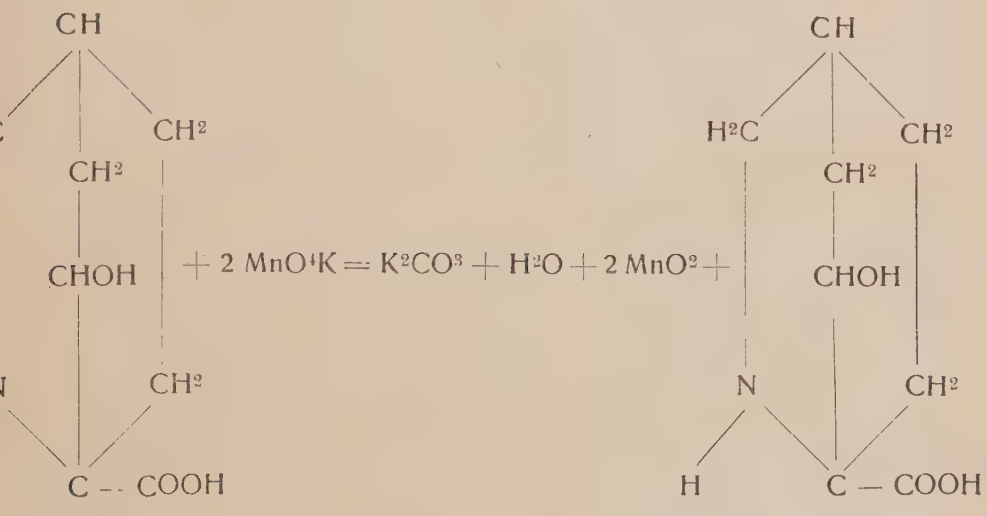


Préparation de la base.

Nous avons préparé la nor-écgonine suivant la méthode indiquée par Alfred Einhorn et Albert Friedlander (47):

3 gr d'écgonine sont dissous dans 750 cm^3 d'eau; la solution est légèrement alcalinisée avec de la soude; on oxyde avec une solution à 3% de permanganate de potassium: 450 cm^3 de la solution de permanganate sont versés goutte à goutte dans le liquide précédent, refroidi à 0° et agité sans cesse; l'opération dure environ 7 heures; on laisse reposer la solution pendant la nuit dans une glacière. Après 24 heures, on détruit l'oxydant n'ayant pas réagi par addition d'alcool; on filtre pour se débarrasser du bi-oxyde de manganèse et l'on évapore la solution, légèrement acidifiée, avec de l'acide chlorhydrique. On obtient ainsi une masse cristalline brune qui est soumise à plusieurs reprises encore au même traitement, afin de purifier le produit. On dessèche enfin à 105°.

La réaction qui s'est produite est schématisée ci-dessous:



2) *Dosage.*

La masse cristalline précédente a été dissoute dans un litre d'eau, et nous avons dosé cette solution par la micro-kjeldahlisation: 5 cm^3 de la solution sont évaporés; le résidu, repris plusieurs fois par de l'acide sulfurique (5 cm^3 en tout), est placé dans le matras de kjeldahl; on ajoute 5 cm^3 de sulfate de potassium et on opère comme nous l'avons déjà indiqué. Après destruction de la matière organique, nous avons dilué à 100 cm^3 et fait nos mesures sur 5 cm^3; la prise à chaque dosage est donc de 0,5 cm^3: nous avons pour quatre dosages, trouvé:

0,05 mmg
0,0495 »
0,05 »
0,051 »

Calcul: 14 gr d'N .... 171 gr de Nor-Ecgonine,
(171 = poids moléculaire de la Nor-Ecgonine),
0,05 mmg x

$$x = \frac{171 \cdot 0{,}00005}{14}$$

et pour un litre de solution:

$$\frac{171 \cdot 0{,}00005 \cdot 1000}{0{,}5 \cdot 14} = 1{,}22\ 0/00$$

3) *Etude du pouvoir rotatoire en fonction du pH.*

La variation du pouvoir rotatoire en fonction de la concentration en ions H^+ est exprimée dans le tableau VI, et représentée sur la fig. XIV. La solution, légèrement jaunâtre, ne nous a permis de faire les lectures que pour les radiations jaune et verte, la lumière violette étant totalement absorbée par la solution.

Tableau VI.

pH	a	$[a]$	a	$[a]$
1,50	—1,15	—47,30	—1,30	—53,50
1,80	—	—	—	—
2,0	1,10	45,28	1,23	50,60
2,30	—	—	—	—
2,65	1,05	43,22	1,18	48,55
2,90	1,0	41,16	1,12	46,12
3,50	0,92	37,86	1,02	42,0
3,75	—	—	—	—
4,25	—	—	—	—
5,35	—	—	—	—
6,0	—	—	—	—
8,10	—	—	—	—
9,70	1,02	42,0	1,22	50,20
9,90	1,09	44,90	1,26	51,85
10,25	1,20	49,48	1,40	57,60
10,55	1,37	56,50	1,54	63,45
11,10	—	—	—	—
	578 m μ		546 m μ	

Les pK observés optiquement ont pour valeur: 1,9 2,8 et 10,20.

Les paliers s'étendent de 2 à 2,30 et de 3,50 à 8,0.

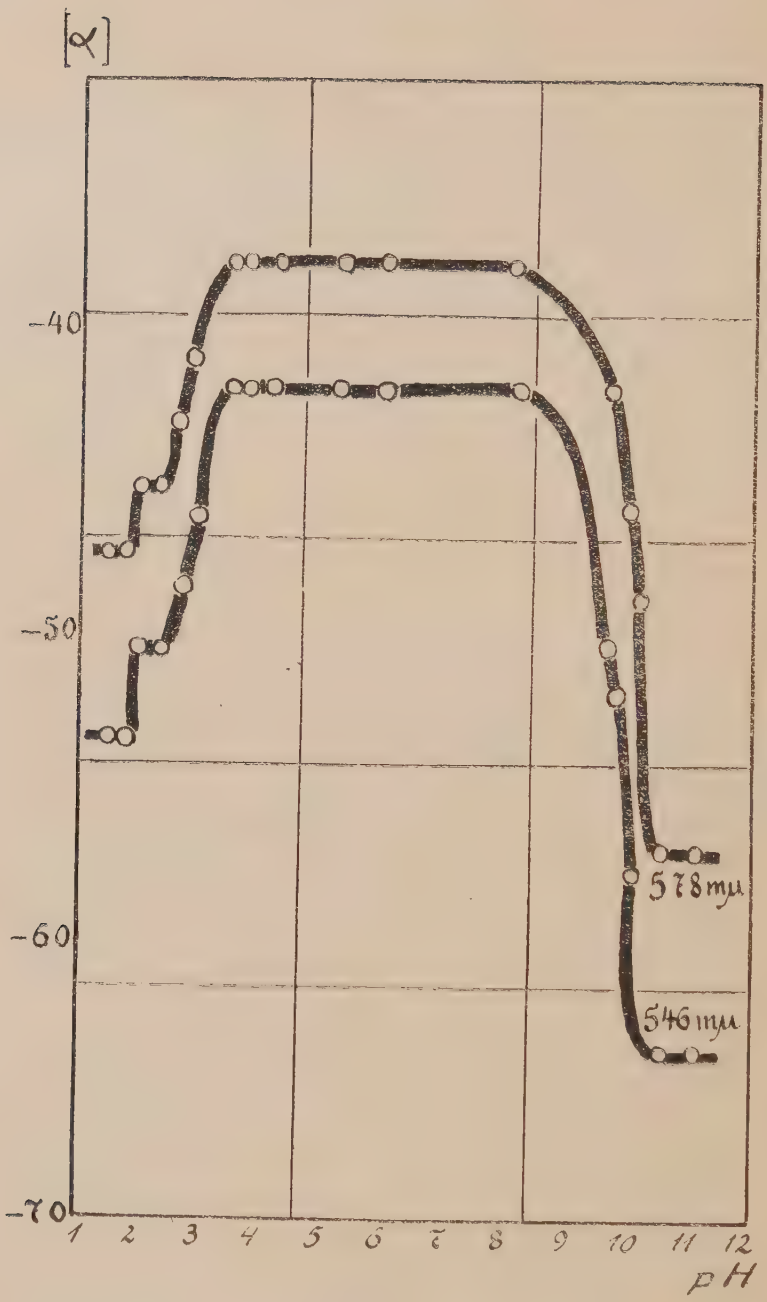


Fig. XIV

Chapitre VI.

DISSOCIATION, SAPONIFICATION, EQUILIBRE.

MM. Jean Regnier et R. David (48) ont fait une étude des résultats rapportés par R. Dietzel et O. Steeger (49) sur la conservation de la cocaïne après stérilisation et résument leurs travaux personnels.

Les auteurs allemands ont étudié les spectres d'absorption dans l'ultra-violet des alcaloïdes et de leurs produits de décomposition, puis ont mesuré cette absorption; ils ont utilisé d'autres méthodes physico-chmiques, mesure du pH, mesure de la conductivité, pour résoudre le problème de la conservation de la cocaïne après stérilisation et vieillissement.

Les auteurs admettent que les phénomènes de saponification des fonctions éthers-sels de la cocaïne sont précédés de la décomposition hydrolytique du chlorhydrate de cocaïne. Sous l'influence de l'hydrolyse, on assiste d'une part à la reconstitution de l'acide chlorhydrique, acide fort, très ionisé, d'autre

part de la base cocaïne, base faible, peu ionisée, d'où forte diminution du pH. Par ailleurs la base cocaïne en solution aqueuse s'altère très rapidement même à froid, avec mise en liberté d'alcool méthylique, et perte de l'activité anesthésique.

Comment alors, se disent les auteurs, arrêter ou atténuer cette altération?

Les phénomènes réglant l'altération: hydrolyse et saponification, sont placés sous l'influence du pH. Pour la saponification, l'activité des ions OH^- est manifeste. Pour l'hydrolyse, avec mise en liberté d'ions H^+, toute addition de ces ions H^+, par apport extérieur, devrait ralentir le processus.

Mais il faut en outre faire intervenir certaines considérations physiologiques: un excès d'ions H^+ est nuisible à l'anesthésie de la cellule, et inversement, un excès d'ions OH^- est favorable à cette anesthésie.

Des expériences ont montré, que seules les solutions très faiblement tamponnées, réglées directement à pH = 4.0 ou permettant d'atteindre rapidement, sous l'influence de la chaleur, ce pH favorable, sont capables de résister à la stérilisation. En outre la nature de l'anion de l'acide joue, à pH égal, un grand rôle pour la conservation de l'activité anesthésique.

Dietzel et Steeger furent amenés à conclure que l'écgonine ne participe pas à la désagrégation de la cocaïne, et que les changements qui se produisent doivent être ramenés aux processus de saponification.

La cocaïne après atteinte de l'état d'équilibre, donné par les constantes de saponification résultant de la loi d'action des masses, est tellement désagré-

gée, qu'elle ne peut plus être décelée en quantité notable. Les Allemands pensèrent donc que l'important est de connaître la rapidité avec laquelle se trouvait atteint cet état; il fallait donc en fonction des ions H^+ et de la température connaître la rapidité de destruction.

Pour arriver à ce but, ils pouvaient utiliser les mesures spectrographiques pour évaluer les quantités de cocaïne, de benzoylécgonine et d'acide benzoïque, et les mesures du pH, pour déterminer les quantités de méthylécgonine, d'écgonine et d'alcool méthylique. Ces déterminations rendaient nécessaire la connaissance des constantes de dissociation des différentes bases, qui toutes, exercent une influence sur le pH final.

L'écgonine et la benzoylécgonine présentent deux constantes de dissociation, l'une acide K_s, l'autre basique K_b. La méthylécgonine et la cocaïne n'en présentent plus qu'une, la constante basique K_b, l'acidité étant bloquée par l'alcool méthylique. Le tableau ci-dessous donne la valeur de ces constantes à la température de 18°.

Tableau VII (Valeurs données par Dietzel et Steeger).

Substance	K Acide	K basique
Méthylécgonine.		$3{,}0 \cdot 10^{-6}$
Benzoylécgonine	$1{,}8 \cdot 10^{-12}$	$1{,}9 \cdot 10^{-12}$
Cocaïne.		$2{,}4 \cdot 10^{-6}$
Ecgonine	$7{,}6 \cdot 10^{-12}$	$6{,}0 \cdot 10^{-12}$

J. M. Kolthoff (50) préconise pour la détermination des constantes, la méthode qui s'appuie sur la mesure de la concentration des ions H^+ pendant la neutralisation. Les valeurs trouvées par Kolthoff sont très voisines de celles indiquées par R. Dietzel et O. Steeger.

Si l'on considère les constantes de dissociation basiques de la base cocaïne et des autres bases qui en proviennent, on constate que la cocaïne et la méthylécgonine ont une force basique, nettement plus grande, que la benzoylécgonine et l'écgonine. Il en résulte que dans la désintégration de la cocaïne, par perte du radical méthyl, il se fera une diminution très nette de la basicité, d'où augmentation de l'acidité de la solution du chlorhydrate; par perte du radical benzoyl, il y aura peu de modification de l'acidité de la solution.

Si l'on considère l'hydrolyse que subissent les sels de cocaïne et d'écgonine, on voit que non seulement les constantes de dissociation des bases jouent un rôle, mais qu'il faut tenir compte encore des constantes de dissociation des acides salifiant les bases. L'essentiel sera de choisir des acides dont la constante de dissociation ne soit pas inférieure à celle de la cocaïne, sinon la solution deviendrait alcaline, ce qui favoriserait la saponification.

Ayant établi les constantes de dissociation, les auteurs cherchèrent à obtenir la grandeur absolue de la constante de saponification de la méthylécgonine à haute température, et sous réaction fortement alcaline, en ajoutant à une solution de chlorhydrate de méthylécgonine à M/400, une certaine quantité de NaOH N/5, le tout étant soumis à des

stérilisations par la chaleur, de durées différentes. Il en ressort que la constante de saponification de la méthylécgonine est plus grande que 10^3.

Les résultats ainsi obtenus avec la méthylécgonine furent retrouvés avec la benzoylécgonine et avec la cocaïne. Ces résultats poussèrent donc les auteurs à chercher non plus l'état d'équilibre final, mais la vitesse de saponification à des pH divers et à des températures différentes.

La saponification du chlorhydrate de cocaïne se produirait par une réaction du premier degré avec acidification de la solution. Peut-on le montrer par le P.R.S.? Tout processus se faisant à un pH constant peut être exprimé par l'équation:

$$\frac{d\,\varepsilon}{dt} = K\,(a - \varepsilon),$$

(K: constante de rapidité, a = concentration initiale de l'éther, ϵ = concentration de l'alcool formé.)

Dietzel et Steeger admettent que le minimum de saponification s'obtient à 98° vers 3,1. — Ils en déduisent que l'activité des ions OH^- est 10^6 fois plus grande que celle des ions H^+, ce qui explique l'influence extrêmement nuisible des petites quantités d'alcali. Le chlorhydrate pur a un pH de 4.79. Il présente donc un pH moins acide que le pH correspondant au minimum d'altération (pH = 3.1). C'est pourquoi la saponification commence relativement vite, et descend à un minimum pour remonter ensuite de nouveau fortement. (Fig. XV, d'après Dietzel et Steeger.)

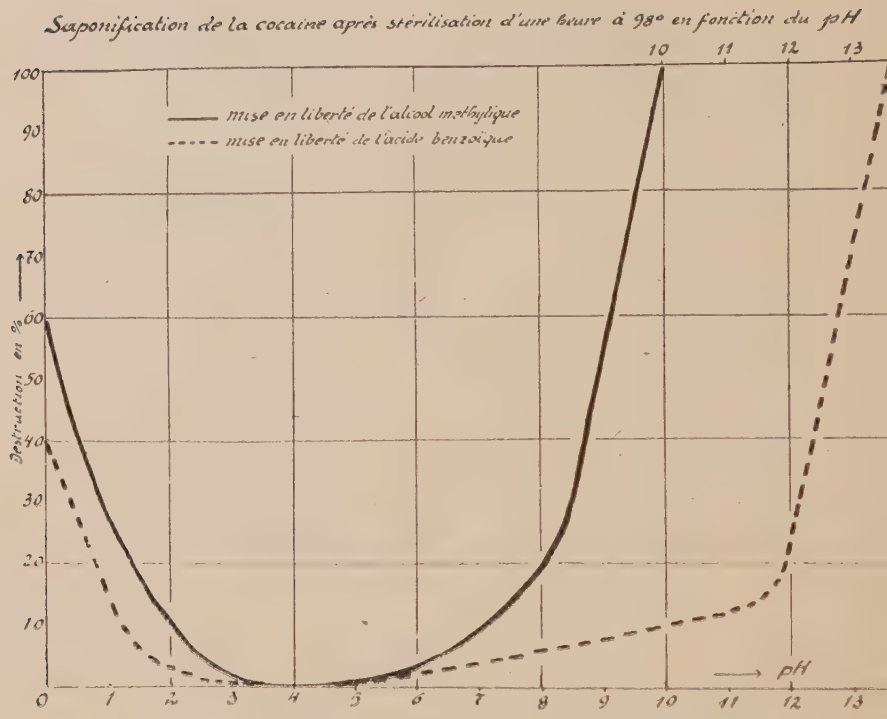


Fig. XV

Jean Regnier et R. David pensent que le raisonnement mathématique constitue chez les auteurs allemands, le substratum théorique de leurs mesures, et qu'à la base il y a un certain nombre d'hypothèses qui peut-être ne s'imposent pas. Quoiqu'il en soit, en comparant leurs essais à ceux poursuivis par Dietzel et Steeger et différant seulement par les techniques de mesure (physico-chimiques pour les auteurs allemands, pharmacodynamiques pour les auteurs français), J. Regnier et R. David sont d'accord sur les points suivants: il y a une grande différence entre l'hydrolyse du chlorhydrate de méthylécgonine, et l'hydrolyse du chlorhydrate d'éc-

gonine, le premier étant très faiblement hydrolysé, le deuxième l'étant très fortement. En plus, la saponification méthylique doit débuter très rapidement; le chlorhydrate d'écgonine formé est complètement dissocié en ions, alors que la très faible base écgonine, mise en liberté en même temps que HCl par l'hydrolyse, n'est pas du tout dissociée; il faut en outre envisager la destruction par saponification de l'éther-sel benzoïque: la libération de l'acide benzoïque n'est réellement forte que pour les pH très alcalins (pH 13), ou très acides (pH 1). Il semble donc que la saponification méthylique soit plus facile à réaliser que la saponification benzoïque.

Enfin, les auteurs français ne pensent pas que soit entièrement résolu le problème important, de l'influence qu'exerce le pH sur le phénomène primordial de l'hydrolyse du chlorhydrate de cocaïne, et peut-être ainsi, sur la destruction de ce sel.

Chapitre VII.

INTERPRETATION DES COURBES.

A. — Equations de dispersion. — Calculs des constantes de dispersion λ_0 et de rotation A.

1) *Etude de la Cocaïne.*

Dans la formule générale de Drude (dont nous avons déjà parlé page 43)

$$[\alpha] = \frac{A}{\lambda^2 - \lambda^2_0}$$

introduisons les valeurs de $[\alpha]$ caractéristiques, de pH 4, 6,5 et 12, nous obtenons pour α et

$$\frac{1}{\alpha} \cdot 10^2$$

les résultats indiqués dans le tableau VIII.

Tableau VIII.

λ	λ^2	pH : 4		6,5		12	
		α	$1/\alpha 10^2$	α	$1/\alpha 10^2$	α	$1/\alpha 10^2$
0,578	0,341	-93,7	1,07	-88	1,13	-49,2	2,03
0,546	0,300	-105	0,95	-99,5	1,01	-54,3	1,84
0,436	0,191	-165,7	0,605	-160,5	0,625	-84,4	1,18

Si nous portons à présent selon la technique classique $1/\alpha$ en ordonnées et λ^2 en abscisses nous obtenons, comme l'indique le graphique de la fig.

XVI, un faisceau de droites concourantes, ce qui donne $\lambda_0 = 0$; nous retombons sur la formule simple énonçant la loi de Biot:

$$[\alpha] = \frac{A}{\lambda^2}$$

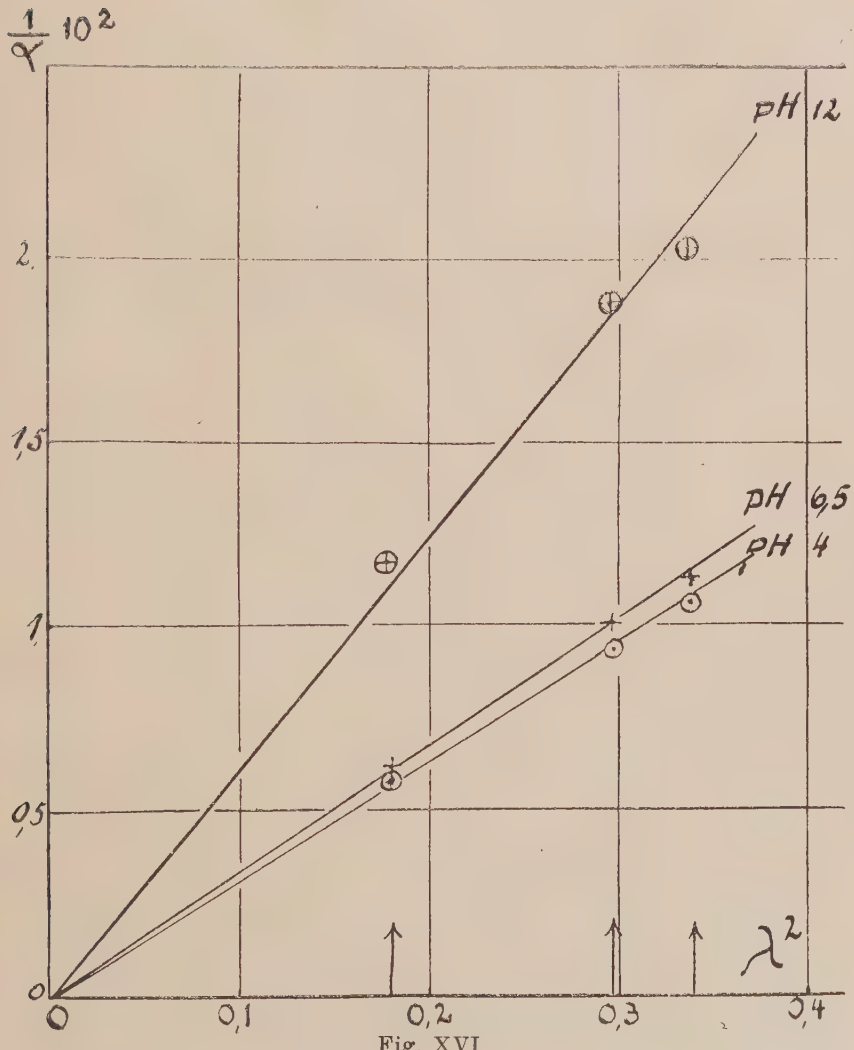


Fig. XVI

Le calcul de A nous donne pour les pH envisagés:

pH	A
4	-350
6,5	-332
12	-181

et des pH 1 à 5,8 nous pouvons écrire:

$$[\alpha] = \frac{-350}{\lambda^2}$$

Si nous portons en ordonnées A, et pH en abscisses nous avons, en tenant compte de l'allure des variations de $[\alpha]$, la courbe représentée sur la figure XVII.

2) *L'Ecgonine.*

Reproduisons pour l'écgonine, le même raisonnement, nous trouvons pour les pH 2, 3, 5, et 10 les valeurs suivantes pour $^1/_\alpha \cdot 10^2$:

Tableau IX.

λ	λ^2	pH : 2		3		5		10	
		α	$1/\alpha \cdot 10^2$	α	$1/\alpha \cdot 10^2$	α	$1/\alpha \cdot 10^2$	α	$1/\alpha \cdot 10^2$
0,578	0,341	-52,5	1,9	-50	2	-48	2,08	-57	1,75
0,546	0,300	-60	1,67	-56,5	177	-55	1,82	-62	1,61
0,436	0,191	-106	0,94	-105	0,95	-98,5	1,02	-112,5	0,89

Le calcul de λ_0^2 donne 0,03, d'où $\lambda_0 = 173$ m μ. (ultra violet lointain): voir fig. XVIII.

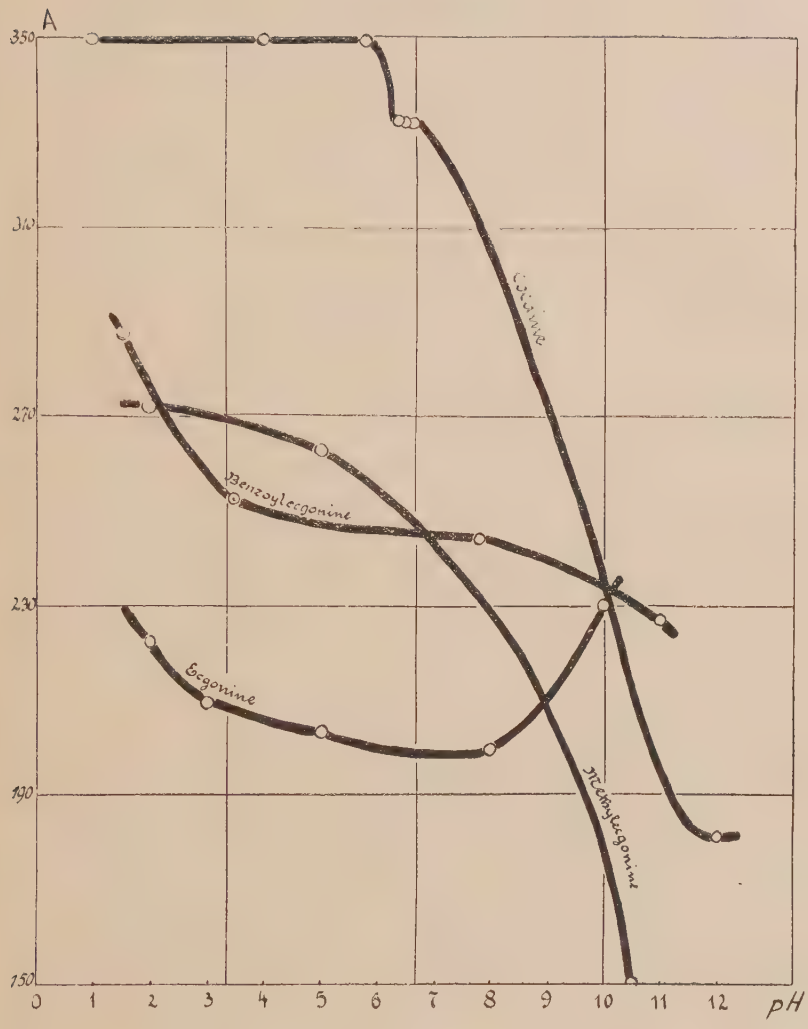


Fig. XVII

Calcul de A:

$$\lambda^2 - \lambda_0^2 = 0{,}27$$

(546).

pH	A
2	–222
3	–209
5	–204
10	–230

d'où :

$$[\alpha] = \frac{-222}{\lambda^2 - 0{,}173}$$

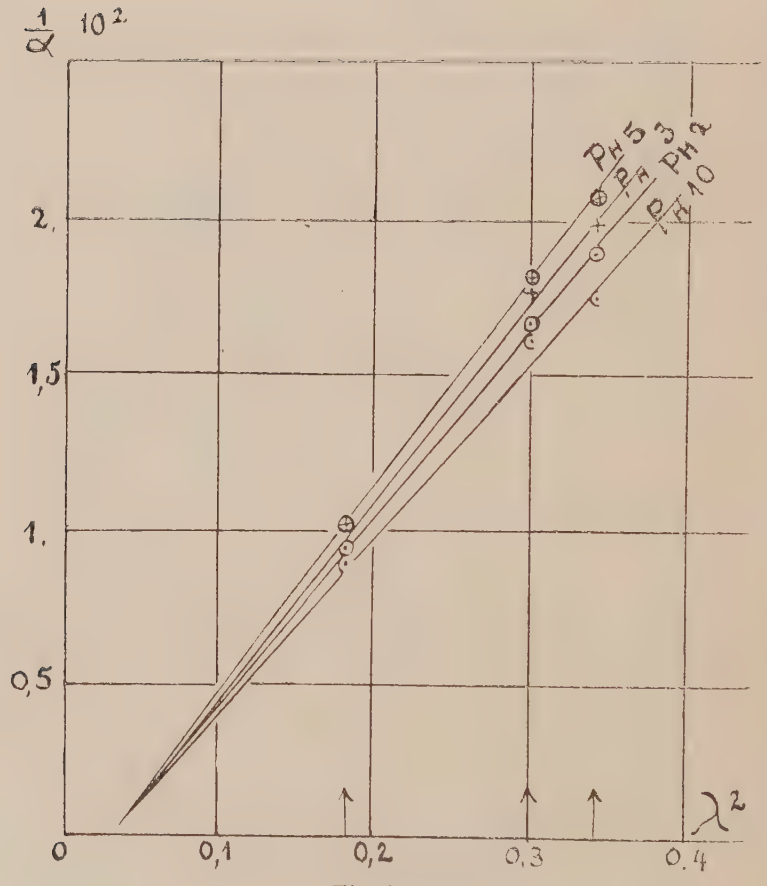


Fig. XVIII

et la courbe de A en fonction du pH prend l'allure indiquée sur la fig. XVII.

3) *La Benzoylécgonine.*

Les pH intéressant la benzoylécgonine sont: 1,8, 3,5, 7,8 et 11 (voir tableau X, p. 76).

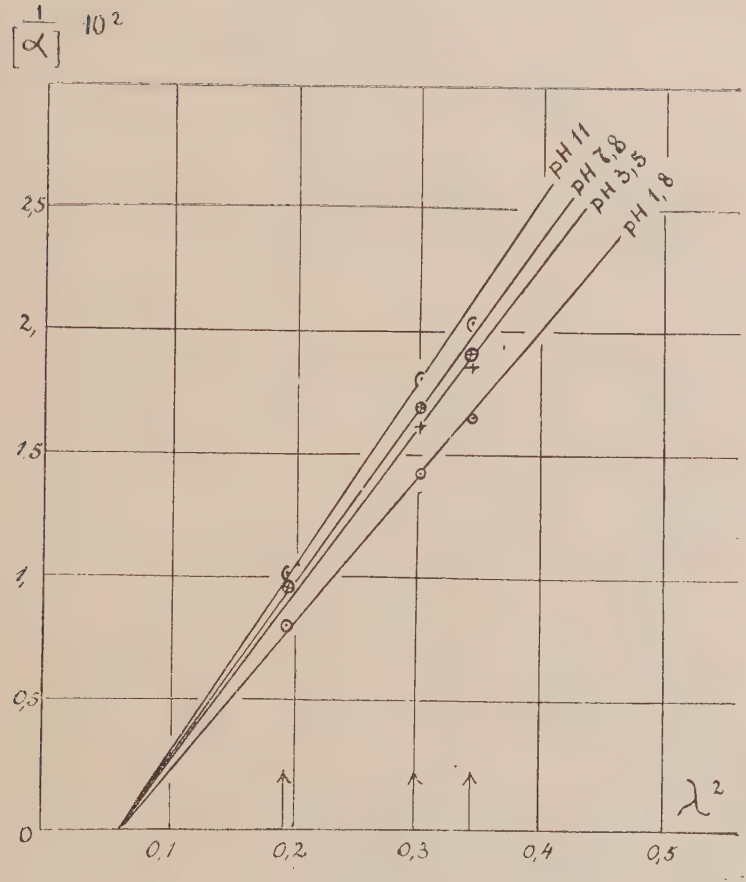


Fig. XIX

Tableau X.

λ	λ²	pH : 1,8		3,5		7,8		11	
		α	$1/\alpha \cdot 10^2$	α	$1/\alpha \cdot 10^2$	α	$/\alpha \cdot 10^2$	α	$1/\alpha \cdot 10^2$
0,578	0,341	-60	1,67	-53	1,88	-51,5	1,94	-48,5	2,06
0,546	0,300	-69	1,45	-60,5	1,65	-58,5	1,71	-54,5	1,83
0,436	0,191	-120,5	0,83	-105	0,95	-102,5	0,975	-97,5	1,025

On trouve pour λ_o^2: 0,06 d'où:

$\lambda_o = 235$ m μ (voir fig. XIX).

Le calcul de A donne:

$\lambda^2 - \lambda_o^2 = 0{,}24$ pour $[\alpha] = 546$

$$A = \frac{-69}{0{,}24} \text{ à pH} = 1{,}8$$

pH	A
1,8	-288
3,5	-252
7,8	-244
11	-227

d'où:

$$[\alpha] = \frac{-288}{\lambda^2 - 0{,}230}$$

pH : 1,8

Voir le graphique donnant A en fonction du pH fig. XVII.

4) *La Méthylécgonine.*

Pour cette base, le tableau XI donne $1/\alpha \cdot 10^2$ pour les pH 2, 5 et 10,5.

Tableau XI.

λ	λ^2	pH : 2		5		10,5	
		α	$1/\alpha \cdot 10^2$	α	$1/\alpha \cdot 10^2$	α	$1/\alpha \cdot 10^2$
0,571	0,341	-63,7	1,57	-62,3	1,60	-35,2	2,84
0,546	0,300	-70,4	1,42	-67,9	1,47	-40,2	2,49
0,436	0,121	-110,6	0,90	-107,6	0,93	-57,7	1,73

Calcul de λ_o:

$\lambda_o^2 = 0{,}042$
$\lambda_o = 205$ m μ

D'après les travaux de Dietzel et Steeger à pH 10,5 se produit une saponification avec déméthylation ⟶ écgonine; la valeur de λ_o égale alors: 173 mμ; le graphique de la fig. XX montre bien ce phénomène.

Calcul de A:

$\lambda^2 - \lambda_o^2 = 0{,}258$; à pH: 10,5, c'est-à-dire après déméthylation: $\lambda^2 - \lambda_o^2 = 0{,}27$.

pH	A
2	-273
5	-263
10,5	-149

d'où:

$$[\alpha] = \frac{-273}{\lambda^2 - 0{,}258}$$

pH : 2

et après déméthylation;

$$[\alpha] = \frac{-149}{0{,}173}$$

pH>10

La courbe représentative est donnée par le graphique de la figure XVII.

Résultats:

a) Constantes λ_o exprimant une famille (tableau N° XII).

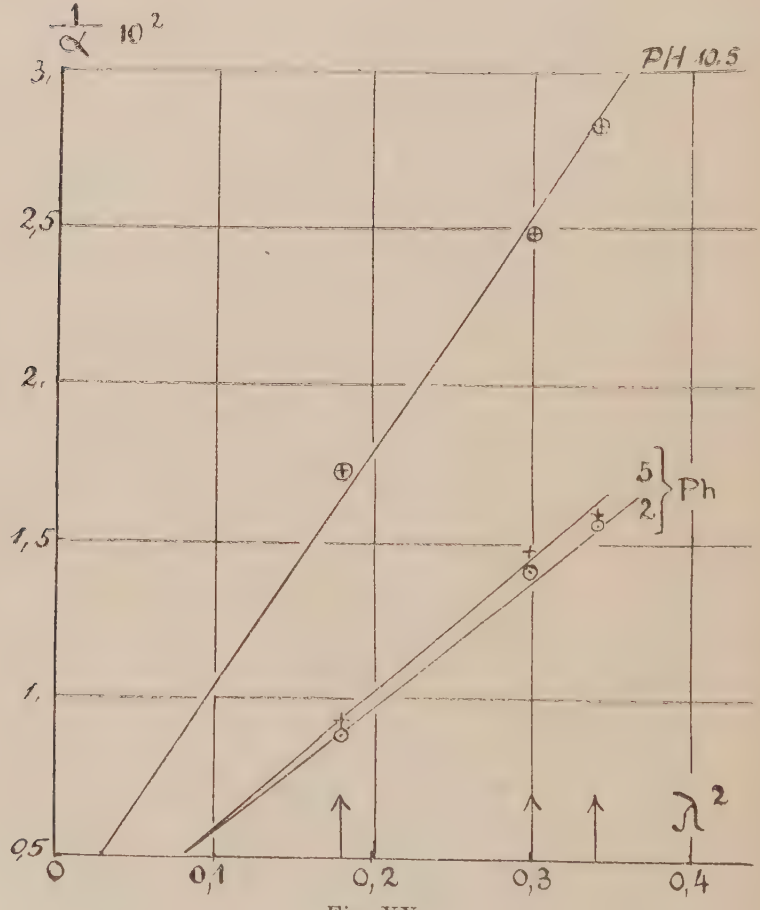


Fig. XX

Tableau XII.

Bases	λ_0	pH
Ecgonine	0,173	2
Benzoylécgonine . . .	0,235	1,8
Méthylécgonine	0,258	2
	0,173	11

Cette *constante de dispersion* λ_0 de la loi de Drude porte un sens physique bien défini: on sait qu'il y correspond une bande d'absorption de la substance rejetée dans l'ultra-violet plus ou moins lointain. A la longueur d'onde de cette bande d'absorption correspond selon la théorie de Drude (ancienne mais toujours utile), la période de rotation des électrons responsables du pouvoir rotatoire. Comme l'absorption ultraviolette de la cocaïne et de ses voisins a été étudiée, nous pourrons faire dans le prochain chapitre d'utiles comparaisons. Notons pour le moment que la valeur nulle de λ_0 pour la cocaïne a été pour nous une surprise et reste mystérieuse. A la vérité il y a dans ces alcaloïdes trois carbones asymétriques; il faudrait donc pour représenter exactement les choses, une formule de Drude à trois termes:

$$\alpha = \frac{A_1}{\lambda^2 - \lambda_1^2} + \frac{A_2}{\lambda^2 - \lambda^2_2} + \frac{A_3}{\lambda^2 - \lambda^2_3},$$

auxquelles correspondraient trois longueurs d'onde caractéristiques, λ_1, λ_2, λ_3. Le fait d'avoir trouvé pour l'écgonine, la benzoylécgonine et la méthylecgonine des valeurs satisfaisantes avec une seule constante, démontre que les λ_0 ainsi déterminés ne sont qu'approchés par une sorte de compensation; cette

dernière est-elle totale pour la cocaïne? nous l'ignorons. Quoiqu'il en soit nous verrons que son spectre ultra-violet s'accorde bien avec les raies ultra-violettes d'absorption que nous venons de calculer pour les alcaloïdes voisins.

b) Constantes A.

Le sens physique de la *constante de rotation A* n'est pas aussi bien défini que celui de λ_o. Nous avons porté dans un graphique les valeurs de cette constante, dont la diminution persistante en fonction du pH pour la cocaïne et la méthylécgonine, semble être caractéristique de ces deux corps.

L'écgonine se comporte tout autrement; quant à la benzoylécgonine, la première partie de la courbe l'identifie à l'écgonine et la seconde à la cocaïne et à la méthylécgonine.

On peut donc penser que la fonction COOH liée au carbone asymétrique N° 8 est sensible aux ionisations portant sur cette fonction, aux pH faibles. La fonction alcool secondaire liée au carbone asymétrique N° 7 est sensible aux ionisations dans les pH élevés. Nous avons à préciser ces idées dans un chapitre ultérieur.

B. — **Absorptions ultra-violettes.**

La recherche des spectres d'absorption des matières organiques dans l'ultra-violet a conduit grâce aux travaux de Vlès et ses élèves, de V. Henri et ses collaborateurs (von Purvis, Baly, Dobbie et Lander), à une étude systématique des résultats et à la découverte de lois générales dans l'allure de ces spectres. On peut déjà d'une façon satisfaisante,

déduire la constitution des corps, à partir de la forme des courbes d'absorption et de la disposition du nombre et de l'intensité des bandes d'absorption; on a eu ces résultats grâce aux recherches menées parallèlement, sur l'étude optique et la constitution chimique des corps.

Si nous voulons comparer l'absorption que produit l'alcaloïde en lumière ultra-violette avec la constitution de l'alcaloïde, nous devons pouvoir baser l'étude des spectres d'alcaloïdes, sur la connaissance des propriétés absorbantes des noyaux constitutifs des alcaloïdes; ce n'est qu'ainsi que l'on peut trouver les correspondances existantes entre absorption et structure chez les molécules très complexes des alcaloïdes.

Hans Fischer (51) montre que la benzoylécgonine absorbe, de même que l'acide benzoïque, dans l'ultra-violet de longueur d'onde moyenne et petite: une bande très large avec un maximum pour $\lambda = 2740$ A, puis un minimum à $\lambda = 2607$ A, et enfin la courbe monte rapidement pour tracer une bande très large et très intense pour $\lambda = 2295$ A.

MM. Vlès et E. Ruppol (52), dans une note sur le spectre d'absorption ultra-violet de la cocaïne en fonction du pH, montrent pour le spectre de la cocaïne, les deux bandes fondamentales A ($\lambda = 233$ m μ) et B ($\lambda = 270$ m μ); le sommet de la bande A paraît varier entre $\lambda = 231$ et $\lambda = 236$. Si nous nous rapportons aux résultats du précédent chapitre (tableau N° XII, page 79), que nous avons trouvé pour λ_0, nous constatons une concordance excellente: donc la bande d'absorption $\lambda = 230$ m μ serait responsable du pouvoir rotatoire.

Notons au passage que la courbe d'absorption de la cocaïne (méthyl-benzoyl-écgonine) se confond presque complètement avec celle de la benzoyléc-gonine; nous avons ainsi une preuve de la faible influence du groupement CH^3 sur l'absorption dans l'ultra-violet, alors que la méthylation de la bande de l'écgonine introduit, comme nous l'avons rencontré, d'importantes variations sur le pouvoir rotatoire spécifique, d'où l'intérêt de la présente méthode d'étude, qui paraît plus maniable que celle des spectres ultra-violets.

Le pK s'observe par la place des points d'inflexion sur les courbes de saturation. On l'aura de même sur les courbes de $[\alpha] = f(pH)$, par les points d'inflexion de ces courbes. (Voir Liquier, Vlès, Lapp, etc.). Nous allons faire un usage fréquent de ce principe.

Chapitre VIII.

MESURES DES pK OPTIQUES, et COMPARAISON.

Tout d'abord qu'est-ce que le pK? Si l'on considère un acide RH, peu dissociable, la loi d'Ostwald représente ainsi son équilibre:

$$\frac{(H^+)\cdot(R^-)}{(RH)} = K, \text{ et } \log(H^+) + \log\frac{(R^-)}{(RH)} = \log K,$$

ou bien: $-\log(H^+) = pH = -\log K + \log\frac{(R^-)}{(RH)}$.

Si α est le degré de dissociation de l'acide (le degré de dissociation d'un électrolyte étant le rapport entre les molécules dissociées en ions, et le total des molécules introduites dans la solution), et π sa concentration, la concentration de l'anion R^- de l'acide sera: $\alpha\pi$; d'autre part, la concentration de la molécule RH est: $(1-\alpha)\ \pi$; l'équation précédente peut donc s'écrire si l'on pose:

$$-\log K = c^{te} = pKa\ ;\ pH = pKa + \log\frac{\alpha}{1-\alpha}.$$

Lorsque l'acide est à moitié dissocié, $\alpha = 1 - \alpha$, et dans la formule $pH = pK_a$; lorsque l'acide est dissocié à 50% on passe par une valeur remarquable, où son pH est égal à sa constante caractéristique,

Le même raisonnement s'applique à la dissociation d'une base; sa constante caractéristique sera pK_b (F. Vlès, 53).

Les pK de la cocaïne, de la benzoylécgonine et de l'anhydro-écgonine ont été mesurés par Kolthoff (54) page 289. Il a déterminé les constantes de dissociation, suivant le procédé classique, en mesurant le pH d'une solution de la base, et en les calculant à l'aide de la formule:

$$K = \frac{[OH]^2}{c - [OH]} \qquad (55)$$

On peut calculer la constante aussi à partir de la constante d'hydrolyse de la base, avec la formule: $pH = 7 - \frac{1}{2} pK - \frac{1}{2} \log c$ (Kolthoff: loc. citée p. 16); c = concentration moléculaire.

Kolthoff a trouvé pour la cocaïne les valeurs suivantes: $K = 2{,}6 \cdot 10^{-6}$; pK de saturation = 8,55.

Il a déterminé aussi les constantes de dissociation véritables des ions hybrides (*Zwitterionen:* Bredig a fait remarquer qu'une des formes d'ionisation d'un ampholyte, du type $NH^2 . R . COOH$, doit être un ion de charge aussi bien positif que négatif, c'est-à-dire ce qu'il nomme un «*Zwitter-Ion*») obtenus à partir de l'écgonine:

$K_b = 10^{-3,09}$ (fonction basique)

$K_a = 10^{-2,98}$ (fonction acide);

pour l'anhydroécgonine:

$K_b = 10^{-4,1}$

$K_a = 10^{-3,35}$;

pour la benzoylécgonine:

$K_b = K_a = 10^{-2,44}$.

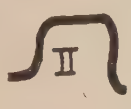
Nous allons comparer les pK optiques aux pK colorimétriques de Kolthoff.

Pour cela, nous allons mesurer les pK des points d'inflexion sur les courbes des graphiques représentés sur les fig. VIII, XI, XII, XIII, XIV.

Cette méthode ne nous donnera que des pK optiques apparents, mais étant donné la forme des courbes et la forte variation de $[\alpha]$ dans un faible domaine de pH, nous admettrons que ces valeurs approchées diffèrent assez peu des pK réels.

Nous allons représenter dans le tableau suivant N° XIII les valeurs des pK ainsi déterminés, la grandeur des paliers que l'on peut observer sur ces courbes, et la forme schématique de chacune d'elles.

Tableau XIII.

	Cocaïne	Ecgonine	Benzoyl-écgonine	Méthyl-écgonine	Nor-écgonine
pK optiques		2,3	2,1		1,9
	6,1	3	5,2	3,4	2,8
	8,3			8,7	
		9,4	9,3		10,2
Paliers	6,35 à 6,6	2,6 à 3	3,2 à 3,8	4,1 à 4,9	2 à 2,3
		3,5 à 8	5,7 à 8,8		3,5 à 8
Forme schématique					

On voit immédiatement que la cocaïne et la méthylécgonine appartiennent au même type I de courbes, différent du type II de l'écgonine et de la nor-écgonine.

La benzoylécgonine sera intermédiaire entre ces deux formes. Elle se rattacherait à la forme I du côté des pH basiques, et à la forme II du côté des pH acides.

Remarquons d'autre part la concordance de nos mesures avec celles de KOLTHOFF; ce dernier trouve pour la cocaïne un pKOH à 5,59, c'est-à-dire pKH = 8,55, et nous en trouvons un à 8,3; pour l'écgonine des pK véritables (ions hybrides) à 3,09, (basique) et 2,98 (acide), le nôtre étant à 3; pour la benzoylécgonine des pK vrais à 2,44 (acide et basique) le nôtre étant à 2,1.

Nous estimons très satisfaisante, la concordance entre des pK mesurés par des méthodes aussi dissemblables.

En nous basant sur les mesures de KOLTHOFF, et en considérant les degrés de dissociation relatifs aux fonctions basique, acide et alcoolique, nous distinguerons entre les cinq alcaloïdes les constantes de dissociation suivantes, (Tableau XIV), caractéristiques des fonctions se rattachant aux carbones C_8, C_7, et à l'azote N.

Tableau XIV.

	COOH C_8		CHOH C_7		Base N	
Ecgonine . . .	2	10^{-2}	9	10^{-9}	3	10^{-3}
Méthylécgonine .			8	10^{-8}	3	10^{-3}
Benzoylécgonine	2,1	$8 \cdot 10^{-3}$	9,1	$8 \cdot 10^{-10}$	5,1	$8 \cdot 10^{-6}$
Nor-écgonine . .	2,9	$1,3 \cdot 10^{-3}$	10,1	$8 \cdot 10^{-11}$	1,9	$1,3 \cdot 10^{-2}$
Cocaïne			8	10^{-8}	6	10^{-6}

On voit que les pK de dissociation de la fonction acide COOH, libres dans l'écgonine, la benzoylécgonine et la N-écgonine, restent sensiblement constants.

Cette fonction acide étant bloquée dans la méthylécgonine, elle n'apparaît pas sur la courbe optique de cette base. Il en est de même pour la cocaïne.

La dissociation de la fonction alcool secondaire CHOH est certainement très faible; le pK correspondant prend donc les valeurs 8, 9, 10, auxquelles correspondent des coefficients de dissociation de l'ordre de:

10^{-8} à 10^{-11}.

Quant à la fonction basique de ces alcaloïdes, attachée à l'azote, nous trouvons des pK voisins, donc des dissociations qui sont du même ordre de grandeur pour l'écgonine, la méthylécgonine et la nor-écgonine:

pK de l'ordre de 2 et 3;

K de l'ordre de 10^{-2} et 10^{-3}.

Le pK de la nor-écgonine est porté à 1,9 donc l'H attaché à l'N de la nor-écgonine est nettement plus dissociable que dans les autres alcaloïdes, donc >N-H serait plus basique que $>N-CH^3$, ce qui est logique.

Une importante modification se produit dans la dissociation attachée à l'atome d'azote du fait de la benzoylation, malgré son éloignement de C_7.

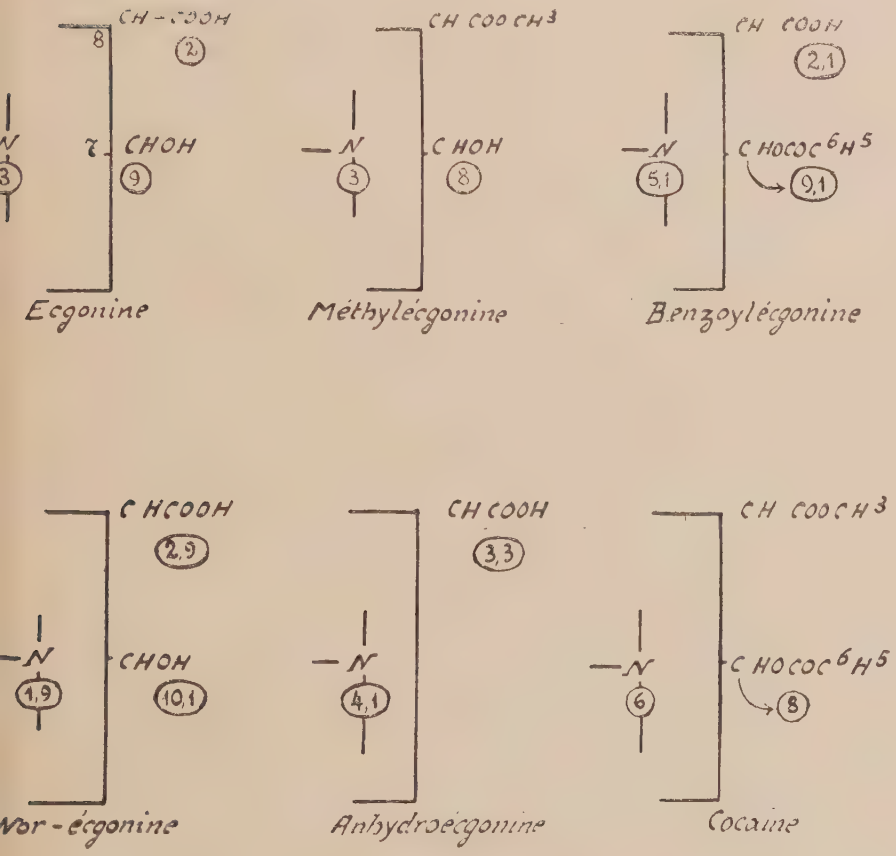
On observe pour la benzoylécgonine et pour la cocaïne des pK de 5,1 et 6, correspondant à des coefficients de dissociation, qui sont alors seulement de l'ordre 10^{-6}. Ce fait n'est pas pour nous surprendre: on sait en effet que la benzoylation, introdui-

sant dans une molécule le groupement C^6H^5CO très fortement électro-négatif, modifie donc les fonctions voisines par électrisation induite tout le long de la chaîne, cet effet ayant un maximum sur le C en 2 ou en 3 par rapport au C benzoylé, et devenant de plus en plus faible sur des C éloignés. C'est précisément le cas de l'azote, qui, dans l'écgonine, est en position 3 par rapport au carbone C_7.

Nous avons un autre exemple de l'influence des modifications carbonées sur l'ionisation attachée à l'azote, par des modifications apportées aux C éloignés en 2 et en 3, en remarquant que les coefficients K de l'anhydroécgonine, mesurés par KOLTHOFF, sont de $10^{-2,98}$ et $10^{-3,35}$ pour la fonction acide de l'écgonine et de l'anhydroécgonine, donc pratiquement les mêmes. Au contraire, les coefficients de dissociation basiques sont $10^{-3,09}$ et $10^{-4,1}$ pour ces mêmes bases, le coefficient de dissociation basique de l'anhydroécgonine étant 10 fois plus petit que celui de l'écgonine, du fait de la double liaison des atomes de C_7 et C_8 en position 2 et 3 par rapport à l'N. — Il est donc très vraisemblable que le coefficient de dissociation attaché à l'N passe de la valeur $1,3\ 10^{-2}$ pour la nor-écgonine (H-N<) à la valeur 10^{-3} pour l'écgonine et la méthylécgonine (CH^3-N<), et à la valeur 5,1 pour la benzoylécgonine, et 6 pour la cocaïne: méthylbenzoylécgonine. — On voit que plus les chaînes carbonées voisines de l'N se chargent, plus faible devient l'ionisation attachée à cet N. Fait important à remarquer cependant, la disparition de la fonction acide COOH de l'écgonine donne à la cocaïne dans l'ensemble, un caractère nettement plus basique que pour les autres alcaloïdes voisins.

Nous terminerons ces commentaires par la représentation schématique suivante, qui donne les pK correspondants aux molécules des alcaloïdes considérés (chiffres encadrés) :

Tableau XV.



ETUDE DES PALIERS.

Les études des équilibres, de saponification et d'hydrolyse de la cocaïne, faites par DIETZEL et STEEGER, et les conclusions qu'en ont tiré REGNIER et DAVID, montrent qu'à pH = 8, la cocaïne donne pratiquement la benzoylécgonine et que cette dernière ne se transforme en écgonine qu'à pH = 11. La décomposition de la cocaïne du fait de l'alcalinité des verres et de la chaleur se fait donc pratiquement suivant le schéma: cocaïne ⟶ benzoylécgonine ⟶ écgonine.

La question qui se pose à nous désormais est donc la suivante: si l'on néglige la proportion de méthylécgonine peu stable, et en proportion très faible dans les équilibres, est-il possible de suivre optiquement, par la mesure du pouvoir rotatoire la lyse de la cocaïne et de déterminer le pourcentage des constituants après la décomposition?

Nous admettrons en première approximation que le mélange en équilibre est constitué par de la cocaïne, de la benzoylécgonine et de l'écgonine. En raison de la variation du pouvoir rotatoire en fonction du pH il est nécessaire de faire la mesure avec une solution dont le pH soit connu et bien déterminé. Il est d'autre part expérimentalement utile de pouvoir disposer d'un domaine de pH assez large pour que l'on puisse considérer le pouvoir rotatoire comme constant dans cet intervalle.

Or la cocaïne présente un palier de 6,1 à 6,7; l'écgonine de 3,4 à 8, et la benzoylécgonine de 5,7 à 8,8. — Dans la région commune à ces trois alcaloïdes, de pH 6,2 à 6,6, les pouvoirs rotatoires seront donc constants. Pour les trois longueurs d'onde

$\lambda_1 = 578$ mμ, $\lambda_2 = 546$ mμ, et $\lambda_3 = 436$ mμ nous avons trouvé les valeurs suivantes:

Tableau XVI.

	578 mμ	546 mμ	436 mμ
Cocaïne	— 88°	— 99,5°	— 160,5°
Ecgonine	— 48°	— 55°	— 98,5°
Benzoylécgonine . .	— 51,5°	— 58,5°	— 102,5°

Nous avons donc fait l'expérience suivante:

Une solution à 1‰ de base cocaïne de pH 6,90 est ramenée au pH 6,50 (région du palier); les pouvoirs rotatoires spécifiques déterminés auparavant pour le Jaune, le Vert et l'Indigo ont les valeurs: —88, —99,5 et —160,5 (voir graphique N° VIII).

On amène la solution au pH 8 (où la saponification méthylique est déjà très avancée (20% environ) et la saponification benzoylée commence à peine (4%); nous l'avons portée au bain-marie bouillant pendant une heure; la solution est ensuite refroidie, puis ramenée au pH 6,5; nous avons trouvé alors pour les pouvoirs rotatoires spécifiques dans les trois radiations les valeurs, —83, —94 et —155,5 en admettant que la concentration en alcaloïdes moyens dérivés (benzoylécgonine, écgonine) diffère de 1‰ d'une quantité négligeable.

Soient b et c les quantités de benzoylécgonine et de cocaïne existant après la saponification; nous admettons que la quantité d'écgonine est négligeable; on a trois équations à deux inconnues; les deux premières fourniront les éléments du calcul et la troisième donnera le contrôle:

1. 88 c + 51,5 b = 83
2. 99,5 c + 58,5 b = 94
3. 160,50 c + 102,5 b =155,5.

Les valeurs pour b et c, trouvées grâce aux équations 1 et 2 sont:

c = 61,05%
b = 56,84%,

et ces valeurs introduites dans la troisième équation justifient l'égalité.

Ces résultats à première vue paraîssent paradoxaux, b+c dépassant 100%; mais remarquons qu'une légère erreur dans la détermination du pouvoir rotatoire spécifique (erreur de l'ordre des écarts expérimentaux), influe beaucoup sur le résultat final. C'est à des imprécisions portant sur les valeurs [α] cocaïne et [α] benzoylécgonine que nous attribuons cet écart.

Quoi qu'il en soit, cette expérience nous montre la possibilité d'évaluer la décomposition d'une solution de cocaïne par suite de l'alcalinisation de la solution par le verre et par l'effet de la stérilisation. Pour la mesure il est nécessaire que le pH soit amené à la valeur 6,5.

La méthode que nous suggérons: mesure de la rotation de la solution ramenée à pH 6,5 (contrôlée électrométriquement ou colorimétriquement avec le *chlorophénol rouge*), nous permet d'évaluer sans doute grossièrement, mais avec une précision assez grande pour la pratique, l'ordre de grandeur de la décomposition. Dans le cas sus-indiqué d'une solution à 1‰, stérilisée à pH 8 une heure à 98°, la décomposition était de l'ordre de 50%. Donc les qualités anesthésiques de cette solution étaient dimi-

nuées de moitié. Dans la pratique, les solutions anesthésiques étant plus concentrées (1% et 0,50%), nos chiffres de [α] cocaïne et de [α] benzoylécgonine demandent de légères corrections. Le temps nous a manqué pour effectuer les mesures nécessaires, ce qui d'ailleurs pourra faire l'objet de recherches ultérieures.

CONCLUSIONS.

L'interprétation des résultats obtenus, nous amène aux conclusions suivantes en ce qui concerne l'étude des courbes

$$[\alpha] = f(pH),$$

pour la cocaïne et les principaux dérivés de la base écgonine.

Tout d'abord, les points d'inflexion des courbes nous donnent les pK optiques apparents; or ces pK présentent une remarquable concordance avec ceux déterminés par la méthode très différente de KOLTHOFF. Ce dernier en effet, fait appel à une technique colorimétrique. Nous avons donc ainsi une précieuse vérification des pK optiques, et qui plus est, pour l'écgonine, nous avons décelé optiquement des caractéristiques des ions hybrides (*Zwitterionen*).

La méthode optique permet donc de déceler les pK apparents avec une grande sensibilité, et de suivre leurs variations quand on passe d'un corps à l'autre.

En outre, l'étude des pK optiques de dissociation est d'accord avec les travaux effectués sur la cocaïne par les auteurs allemands (DIETZEL et STEEGER) et français (RÉGNIER et DAVID).

L'étude de la constante optique de dispersion λ_o, déterminée à partir des courbes, au moyen de la loi de DRUDE, s'accorde parfaitement avec l'étude des bandes d'absorption ultra-violettes, mesurées par FISCHER et VLÈS. Nous pouvons donc envisager avec vraisemblance, que le pouvoir rotatoire dépend de la bande d'absorption

$\lambda = 230$ mμ, de l'ultra-violet moyen.

Nous avons montré que le phénomène d'ionisation s'adressant aux groupes COOH, CHOH et N entraîne des modifications concomitantes du pouvoir rotatoire.

La fonction COOH est sensible aux pH bas; en liqueur acide, les ionisations portent sur cette fonction; l'expérience montre qu'elle est très facilement saponifiée, même aux pH alcalins faibles (pH 8): c'est à elle qu'il faut attribuer la fragilité de la cocaïne.

La fonction CHOH est sensible aux ionisations dans les pH élevés: l'expérience montre que la saponification du groupement benzoylé est plus difficile à réaliser.

Enfin, l'ionisation attachée à l'azote dépend des liaisons et des modifications introduites dans la molécule, dans le voisinage de cet azote.

Il nous a été possible, d'attribuer à chacune de ces différentes fonctions chimiques des pK apparents particuliers. Les variations de ces pK, d'une formule à l'autre, démontrent l'influence des groupements ionisables sur les carbones asymétriques voisins; et réciproquement, toute variation importante du pouvoir rotatoire est liée à une ionisation, ou à une saponification; toute variation faible dans le

pK d'un groupe ionisable, s'accorde avec une modification du noyau, telle qu'une benzoylation, une double liaison, une éthérification.

Nous avons également réussi à déterminer optiquement avec une approximation suffisante le pourcentage de décomposition du chlorhydrate de cocaïne soumis à la stérilisation.

Malgré les grandes difficultés de cette étude, en raison même de la fragilité des molécules étudiées, les concordances entre les pK optiques et les pK colorimétriques, la bande d'absorption ultra-violette calculée par le pouvoir rotatoire d'une part, et observée directement d'autre part, apporte une précieuse certitude dans la valeur de notre interprétation. Nous pensons avoir apporté à cette difficile question des alcaloïdes dérivés de l'écgonine, d'intéressants et nouveaux éléments d'information.

BIBLIOGRAPHIE

(1) Mlle LIQUIER. — Etude sur le pouvoir rotatoire des solutions aqueuses des électrolytes, en relation avec la concentration et l'activité des ions Hydrogène.

(2) E. DARMOIS. — Etude électrométrique de l'acidité des mélanges d'acide malique et d'acide molybdique.
C. R. Ac. Sc. T. 178, 1924, p. 2183.

(3) F. VLES et E. VELLINGER. — Remarques sur les variations du pouvoir rotatoire de l'acide tartrique en fonction du pH.
C. R. Ac. Sc. T. 180, 1925, p. 742.

(4) Ch. LAPP. — Etude du pouvoir rotatoire spécifique et stéréochimie des alcaloïdes du quinquina.
Bull. Soc. Ch. de France, 5e Série, t. 2, N° 8—9.

(5) E. VELLINGER. — Le pouvoir rotatoire des corps organiques en fonction du pH. (pilocarpine, acide aspartique).
Arch. de Phys. Bio. V, N° 1.

(6) Ch. LAPP et Mlle ZALC. — La dispersion rotatoire de la spartéine en solution aqueuse.
C. R. Ac. Sc. 198, 1934 T. 1, p. 177.

(7) M. YEN-KI-HENG. — Pouvoir rotatoire de l'α-Phényléthylamine et de ses sels halogénés.
Ann. Phys. IIe Série, T. 3, Mars 1935.

(8) DIETZEL (R.) et STEEGER (O.). — Ueber die Zersetzlichkeit von Alkaloiden in wässeriger Lösung, insbesondere bei der Sterilisation; 6. Mitteilung: Ecgonine.
Arch. d. Pharm. u. Ber. d. Deutsch. Pharm. Ges., 1933, 271, p. 251; 7. Mitteilung: Kokaine. Arch. d. Pharm., 1933, 271, p. 521.

STEEGER (O.). — Studien über die Zersetzlichkeit des Kokains in wässeriger Lösung, insbesondere unter den Bedingungen der Hitzsterilisation.
Dissertation Universität München, 1932.

(9) REGNIER (J.) et DAVID Robert. — De la conservation de la cocaïne après stérilisation. Etude des résultats apportés récemment par R. Dietzel et O. Steeger.
Bull. Sc. Pharmacol. 1934 (août-septembre), 41, p. 468, p. 547, p. 595.

(10) S. P. L. SÖRENSEN, 1909. — I. Etudes enzymatiques. II. Sur la mesure de la concentration en ions hydrogène dans les réactions enzymatiques. (C. R. Labor, Carlsberg, 8, 1).

(11) OSTWALD Wilhelm. — Die Grundlagen der Atomtheorie. Abhandlungen von J. Dalton u. W. H. Wollaston (1803-1808).

(12) NERNST Walther. — Traité de chimie générale par A. Corvisy, Paris 1922.

(13) W. M. CLARK. — The determination of Hydrogen ions, 1920, p. 123.

(14) F. VLES et E. VELLINGER. — Notes préliminaires sur l'électrode d'antimoine.
I. Les propriétés fondamentales.
Arch. Phys. Biol. vol. VI, N° 1, p. 38, 1927.

(15) F. VLES. — Note sur l'électrode d'antimoine.
II. Montage pratique en différentiel.
Arch. Phys. Biol. vol. VI, N° 2, p. 92, 1927.

(16) UHL et KASTRANEK. Monatsh., 44, 29, 1923.

(17) KOLTHOFF et HARTONG. — Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 44, 112, 1925.

(18) M. GEX. — Revue des techniques de l'électrode d'antimoine en différentiel pour la mesure du pH. Archives de Phys. Biol. IX, N° 2, août 1931.

(19) — Voir N° (14) et (15).

(20) J. GUERON. — Recherches récentes pour la mesure potentiométrique du pH et sur quelques phénomènes connexes.
Bull. Soc. Chim. de France, avril 1934, p. 425.

(21) F. LIPPICH. — Wien. Ber., 91 (1885), p. 1059.

(22) PELLIN (Ph.) et BROCA (A). — Journ. de Phys., 8 (1889), p. 314.

(23) G. BRUHAT. — Traité de Polarimétrie, p. 67.

(24) JOHANN JAKOB VON TSCHUDI. — Travels in Peru. On the coast, in the Serra, across the Cordilleras and the Andes into the primeval forest. New-York. A. S. Barnes and Comp. Cincinnati. H. W. Derby 1865.

(25) A. NIEMANN. — Ueber eine neue organische Base in den Cocablättern, Göttingen 1860.

(26) LIEBERMANN. — Ber., T. XXII, p. 675, 1889; T. XXX, p. 1113, 1897.

(27) EINHORN. — Ber., T. XXI, p. 47 et 3335, 1888; T. XXVII, p. 1523, 1894.

(28) WILLSTÄTTER. — Ber., T. XXXI, p. 1534, 2498, 2655, 1898 et T. XXXII, p. 1635, 1899, T. XXXIV, p. 1457, 1901.
Willstätter, Lieb. Ann., T. CCC XXVI, p. 42, 1903.

(29) H. W. MAIER, Professeur à l'Université de Zurich. La Cocaïne, p. 45.

(30) G. BERTRAND. — Sur l'emploi de l'acide silicotungstique comme réactif des alcaloïdes.
Bull. Soc. Chim. T. 21, 1899, p. 434.

(31) TAIGNER. — Ueber die Verwendung von Kieselwolframsäure zur quantitativen Alkaloidebestimmung.
Zeits. f. anal. Chem., 58, 1919, p. 346.

(32) A. VALETTE. — B. S. P. T. XXXVIII, p. 688, 1931.

(33) M. O. ANTRICK. — Das optische Verhalten des Kokains und eine Methode zur Prüfung seines salzsauren Salzes auf Reinheit.
Ber. d. d. chem. Ges., 20, 1887, p. 310.

(34) H. HERISSEY. — Sur le pouvoir rotatoire du chlorhydrate de cocaïne.
Journ. de Ph. et Chim. 1898, 6e série, N° 7, p. 59.

(35) P. BRETEAU. — Sur un chlorhydrate de cocaïne ancien et altéré.
Journ. Pharm. et Chim. 1906, 23, p. 474.

(36) BIOT. — Mém. Acad. Sc., 2 (1817), p. 41.

(37) DRUDE (P). — Précis d'optique 2 vol. (trad. française, Gauthier-Villars, Paris, 1911).

(38) E. DARMOIS. — Ann. Chim. Phys. 22 (1911), p. 247.

(39) — Voir N° (38).

(40) WILLSTÄTTER, Ber., T. XXXI, p. 1534, 2498, 2655, 1898 et T. XXXII, p. 1635, 1899, 2655; T. XXXIV, p. 1457, 1901.

(41) LE MATTE, BOINOT, KAHANE. — Dosage des minéraux, contenus dans les principaux organes utilisés en opothérapie.
Journ. Pharm. et Chim. 1927. T. V, p. 325, 361.

(42) PREGL F. — Die quantitative organische Mikroanalyse, 3e Ed. Berlin 1930.

(43) A. GUILLAUME. — Application de la méthode de Kjeldahl modifiée au dosage de l'azote dans quelques alcaloïdes.
B. S. P. T. XXXIV, 29e année, p. 213.

(44) La Micro-analyse organique quantitative. Conférence de M. Nicloux.
Bull. de France, 4e série 1924, T. XXXV—XXXVI, p. 1041—1067.

(45) MERCK. — Ber., T. XVIII, p. 1594—1885.

(46) EINHORN u. KLEIN. — B. B. 21 (1888) 5. 3335.

(47) A. EINHORN u. A. FRIEDLANDER. — Ueber Nor-Rechts-Ecgonin.
Ber. d. d. chem. Gesellschaft; XXVI, 1893/2. p. 1482.

(48) Voir N° (9).

(49) Voir N° (8).

(50) KOLTHOFF. — La dét. color. des ions hydrogènes. Trad. Vellinger, p. 246.

(51) Dr. HANS FISCHER. — Die ultravioletten Absorptionsspektren der Chinaalkaloïde.
Arbeiten aus dem Institut für physikalische Chemie der Universität Zürich; Zürich 1925.

(52) F. VLES et E. RUPPOL. — Notes sur le spectre d'absorption ultra-violet de la cocaïne en fonction du pH.
Arch. de Phys. Biol. Vigot Frères, Paris 1929.

(53) F. VLES. — Précis de Chimie Physique, p. 127, Vigot Frères.

(54) Voir N° (50).

(55) J. M. KOLTHOFF. — Die Dissoziationskonstante, das Löslichkeitsprodukt und die Titrierbarkeit von Alkaloïden.
Bioch. Zeitsch., 1925, 162, p. 289.

TABLE DES MATIERES.

Pages

A. Introduction 11
I. Notion du pH 15
Mesure du pH 17
II. Le pouvoir rotatoire 26
Appareillage 26
Montage de l'appareil 28
Précision des mesures 28
B. La Cocaïne et dérivés 31
I. La cocaïne (Généralités) 31
Dosage de la cocaïne 32
$[\alpha]$ = f (pH) de la cocaïne 34
Dispersion rotatoire de la cocaïne 42
II. L'écgonine (Généralités) 45
Dosage de l'écgonine 46
$[\alpha]$ = f (pH) de l'écgonine 48
III. La benzoylécgonine (Généralités) 51
Dosage de la benzoylécgonine 52
$[\alpha]$ = f (pH) de la benzoylécgonine 52
IV. La méthylécgonine (Généralités) 55
Dosage de la méthylécgonine 55
$[\alpha]$ = f (pH) de la méthylécgonine 56
V. La nor-écgonine 58
Préparation de la nor-écgonine 58
Dosage de la nor-écgonine 60
$[\alpha]$ = f (pH) de la nor-écgonine 60
VI. Dissociation, saponification, équilibre ... 63
VII. Interprétation des courbes 70
a) Equations de dispersion. — Calculs de λ_0 et de A 70
b) Absorptions ultra-violettes 80
VIII. Mesures des pK optiques et comparaison 83
Etude des paliers 90
C. Conclusions 94
D. Bibliographie 97

Vu:

Strasbourg, le 23 Juin 1936

Le Président du Jury:

CH. LAPP.

Vu et approuvé:

Strasbourg, le 25 Juin 1936

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie:

A. SARTORY.

Vu et permis d'imprimer:

Strasbourg, le 29 Juin 1936

Le Recteur de l'Académie,

Président du Conseil de l'Université:

J. DRESCH.